



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## GUÍAS Y CONSENSOS

# Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico



R. Bernal-Reyes<sup>a,\*</sup>, G. Castro-Narro<sup>b</sup>, R. Malé-Velázquez<sup>c</sup>, R. Carmona-Sánchez<sup>d</sup>, M.S. González-Huezo<sup>e</sup>, I. García-Juárez<sup>b</sup>, N. Chávez-Tapia<sup>f</sup>, C. Aguilar-Salinas<sup>g</sup>, I. Aiza-Haddad<sup>h</sup>, M.A. Ballesteros-Amozurrutia<sup>i</sup>, F. Bosques-Padilla<sup>j</sup>, M. Castillo-Barradas<sup>k</sup>, J.A. Chávez-Barrera<sup>l</sup>, L. Cisneros-Garza<sup>m</sup>, J. Flores-Calderón<sup>n</sup>, D. García-Compeán<sup>m</sup>, Y. Gutiérrez-Grobe<sup>f</sup>, M.F. Higuera de la Tijera<sup>o</sup>, D. Kershenobich-Stalnikowitz<sup>g</sup>, L. Ladrón de Guevara-Cetina<sup>p</sup>, J. Lizardi-Cervera<sup>f</sup>, J.A. López-Cossio<sup>e</sup>, S. Martínez-Vázquez<sup>b</sup>, E. Márquez-Guillén<sup>g</sup>, N. Méndez-Sánchez<sup>f</sup>, R. Moreno-Alcantar<sup>q</sup>, J.L. Poo-Ramírez<sup>r</sup>, P. Ramos-Martínez<sup>s</sup>, H. Rodríguez-Hernández<sup>t</sup>, J.F. Sánchez-Ávila<sup>u</sup>, M. Stoopen-Rometti<sup>v</sup>, A. Torre-Delgadillo<sup>b</sup>, G. Torres-Villalobos<sup>g</sup>, R. Trejo-Estrada<sup>x</sup>, M. Uribe-Esquivel<sup>f</sup> y J.A. Velarde-Ruiz Velasco<sup>y</sup>

<sup>a</sup> Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo, México

<sup>b</sup> Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Instituto de Salud Digestiva y Hepática SA de CV, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>d</sup> Consulta privada, San Luis Potosí, México

<sup>e</sup> Servicio de Gastroenterología y Endoscopia GI, ISSSEMYM, Metepec, Estado de México, México

<sup>f</sup> Servicio de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

**Abreviaturas:** ALT, alanina aminotransferasa; APRI, relación AST/plaquetas (*AST to platelet ratio index*); AST, aspartato aminotransferasa; AUROC, área bajo la curva ROC (*area under the receiver operating characteristic*); CAP, parámetro de atenuación controlada (*controlled attenuation parameter*); CHC, carcinoma hepatocelular; CPAP, presión positiva continua en vías aéreas; DM2, diabetes mellitus tipo 2; EHGNA, enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; ELF, fibrosis hepática incrementada (*enhanced liver fibrosis*); ERC, enfermedad renal crónica; ERM, elastografía por RM; ET, elastografía transitoria; FIB-4, calculador de fibrosis 4 (*fibrosis 4 calculator*); FLI, índice de hígado graso (*fatty liver index*); FXR, receptor farnesoide X (*farnesoid X receptor*); GGT, gamma glutamil transferasa; GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; HDL, lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*); HR, razón de riesgo (*hazard ratio*); IC, intervalo de confianza; LHG, índice de hígado graso; IMC, índice de masa corporal; LDL, lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*); mTOR, diana de rapamicina en células de mamífero (*mammalian target of rapamycin*); NAS, índice de actividad de EHGNA (*NAFLD Activity Score*); NFS, puntaje de fibrosis para hígado graso (*NAFLD fibrosis score*); OCA, ácido obeticólico (*obeticholic acid*); OR, odds ratio; PDFF, mediciones de la fracción de grasa de densidad protónica (*proton density fat fraction measurements*); PPAR- $\gamma$  $\delta$ , receptor de peroxisoma-proliferador-activador gamma y delta (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and delta*); RM, resonancia magnética; SAF, puntuación de esteatosis, actividad y fibrosis (*steatosis, activity, and fibrosis score*); SMD, diferencia media estandarizada (*standardized mean difference*); SMet, síndrome metabólico; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; THO, trasplante hepático ortotópico; US, ultrasonido; VHC, virus de la hepatitis C; 1H-MRS, resonancia magnética espectroscópica del hígado (*hepatic magnetic resonance spectroscopy*).

\* Autor para correspondencia. Justo Sierra No. 116, Col. Periodistas, Pachuca, Hgo. CP42060. Teléfono: +7717115681, 7717182240  
Correo electrónico: [raulber@yahoo.com](mailto:raulber@yahoo.com) (R. Bernal-Reyes).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>

0375-0906/© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>g</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>h</sup> Clínica de enfermedades hepáticas, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México

<sup>i</sup> Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

<sup>j</sup> Centro Médico Zambrano Hellión, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>k</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza IMSS, Ciudad de México, México

<sup>l</sup> Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital General, Centro Médico La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>m</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de la UANL, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>n</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>o</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México, Ciudad de México, México

<sup>p</sup> Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México, México

<sup>q</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>r</sup> Centro de Innovación y Educación Ejecutiva, Tec de Monterrey, Ciudad de México, México

<sup>s</sup> Centro de Patología Especializada SLP, San Luis Potosí, México

<sup>t</sup> Unidad de Investigación Biomédica AMCCI, Hospital de Especialidades, Durango, México

<sup>u</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>v</sup> Centro de Diagnóstico CT-Scanner Lomas Altas, Ciudad de México, México

<sup>x</sup> Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

<sup>y</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad por hígado graso no alcohólico; Consenso mexicano

**Resumen:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) afecta prácticamente a un tercio de la población mundial. México es uno de los países cuya población reúne varios factores de riesgo para esta enfermedad y su prevalencia podría superar el 50%; es por eso que el panorama a mediano plazo es muy pesimista si no se toman acciones inmediatas para contrarrestar lo que ya se considera un problema de salud nacional.

De ahí el interés de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y de la Asociación Mexicana de Hepatología para realizar el Consenso mexicano de EHGNA, en el cual se hizo una revisión actualizada y a fondo de temas como epidemiología, fisiopatología, formas clínicas, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de ofrecer al médico mexicano una herramienta útil para la prevención y el manejo de esta enfermedad.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Nonalcoholic fatty liver disease; Mexican consensus

## The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease

**Abstract** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects nearly one third of the population worldwide. Mexico is one of the countries whose population has several risk factors for the disease and its prevalence could surpass 50%. If immediate action is not taken to counteract what is now considered a national health problem, the medium-term panorama will be very bleak.

This serious situation prompted the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* and the *Asociación Mexicana de Hepatología* to produce the Mexican Consensus on Fatty Liver Disease. It is an up-to-date and detailed review of the epidemiology, pathophysiology, clinical forms, diagnosis, and treatment of the disease, whose aim is to provide the Mexican physician with a useful tool for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos de individuos sin consumo significativo de alcohol, de medicamentos hepatotóxicos, ni

otras causas conocidas de esteatosis secundaria. En la actualidad es la enfermedad hepática crónica más común a nivel mundial<sup>1</sup>. Su espectro clínico y patológico puede evolucionar de la esteatosis simple a la esteatohepatitis, a la cirrosis y al carcinoma hepatocelular (CHC). La EHGNA se considera el componente hepático del síndrome metabólico (SMet) y

su prevalencia se ha incrementado a la par de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipidemia y el propio SMet<sup>2</sup>. Debido a la creciente epidemia mundial de obesidad y diabetes, se espera que en breve la EHGNA será la principal causa de CHC y la primera indicación de trasplante hepático.

En el 2008, la Asociación Mexicana de Gastroenterología elaboró las guías de diagnóstico y tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica<sup>3-5</sup>. Desde entonces han surgido nuevos conceptos sobre esta enfermedad en áreas como su correcta definición, la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y la prevención, y se han abierto múltiples líneas de investigación en busca de alternativas terapéuticas efectivas. Todos estos avances justifican la generación de un documento actualizado que complemente las guías de diagnóstico y tratamiento del 2008.

En agosto de 2017 la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Hepatología acordaron llevar a cabo el Consenso mexicano sobre la enfermedad por hígado graso no alcohólico no alcohólico y convocaron a 6 coordinadores y 29 participantes adicionales que integraron el grupo de consenso; ellos realizaron una revisión actualizada del tema, evaluaron la evidencia, elaboraron enunciados y los discutieron hasta alcanzar acuerdos.

El objetivo de este documento es presentar una revisión consensuada del estado actual de la EHGNA que permita actualizar las guías de diagnóstico y tratamiento publicadas en 2008, integrando las nuevas evidencias científicas publicadas a nivel mundial.

## Método

En la elaboración de este consenso se utilizó el método Delphi<sup>6</sup>. Los coordinadores realizaron una revisión de la bibliografía utilizando como criterios de búsqueda las palabras «nonalcoholic fatty liver disease», «nonalcoholic steatohepatitis», «hepatic steatosis», «steatohepatitis» y «fatty liver hepatitis» combinados con los términos: «epidemiology», «incidence», «prevalence», «pathophysiology», «inflammation», «microbiota», «diagnosis», «differential diagnosis», «treatment», «therapy», «management», «review», «guidelines» y «meta-analysis», así como los términos equivalentes en español. La búsqueda se realizó en PubMed de noviembre de 2012 a octubre de 2017. Se incluyeron publicaciones en inglés y en español. Se dio preferencia a los consensos, guías, revisiones sistemáticas y metaanálisis, pero no se limitó a este tipo de artículos. También se realizaron búsquedas electrónicas y manuales complementarias en todas las publicaciones que los coordinadores consideraron relevantes hasta octubre de 2017. Toda la bibliografía se puso a disposición de los miembros del consenso para su consulta en cualquier momento a lo largo de todo el proceso.

Se conformaron seis mesas de trabajo para abordar los principales temas de la EHGNA:

1. Generalidades: definición, nomenclatura, epidemiología.
2. Historia natural y fisiopatología.
3. Manifestaciones clínicas y afectación a otros órganos.
4. Diagnóstico y evaluación de esteatosis y fibrosis.
5. Tratamiento I: dieta y ejercicio, fármacos de utilidad limitada, fármacos aceptados y cirugía.
6. Tratamiento II: fármacos emergentes y trasplante hepático.

Luego de realizar la revisión, se elaboraron 90 enunciados, los cuales se sometieron a una primera votación anónima vía electrónica que se realizó del 22 de diciembre del 2017 al 7 de enero de 2018. Los participantes del consenso emitieron su voto considerando las siguientes respuestas: a) totalmente de acuerdo; b) parcialmente de acuerdo; c) incierto; d) parcialmente en desacuerdo, y e) totalmente en desacuerdo. En caso de un acuerdo igual o superior al 75%, se determinó que el enunciado quedaría sin cambios para la siguiente ronda de votación. Los enunciados con 75% o más de desacuerdo se eliminaron. Los enunciados con menos del 75% de acuerdo o menos del 75% de desacuerdo fueron replanteados por el coordinador de cada mesa tomando en cuenta los comentarios emitidos por los participantes. La segunda ronda de votación electrónica a distancia incluyó 57 enunciados (del 22 al 29 de enero del 2018) siguiendo el mismo sistema. La votación presencial y definitiva se llevó a cabo en Puerto Vallarta, Jalisco, México el 16 y 17 de febrero del 2018, en la que 55 enunciados fueron votados por el grupo de consenso y finalmente se aceptaron un total de 54 enunciados.

Una vez que se contó con los enunciados finales consensuados, los coordinadores determinaron el nivel de evidencia que sustentaba cada enunciado y otorgaron un grado de recomendación en los casos que aplicara, empleando el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para todos los enunciados que implicaran alguna intervención diagnóstica o terapéutica<sup>7</sup>. Este sistema surgió con el fin de superar las limitaciones de los sistemas previos, optimizando la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones, y ha sido utilizado en los más recientes consensos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. En el sistema GRADE la calidad de la evidencia no se establece solo por la metodología del estudio analizado, sino que se clasifica con base en el diseño utilizado para responder una pregunta específica que se ha planteado previamente<sup>7,8</sup>. Sobre estas bases, la calidad de la evidencia se define como «alta» cuando la publicación de nuevos resultados de estudios de investigación no modificará nuestra confianza en la estimación del efecto, «moderada» cuando la publicación de nuevos resultados de estudios de investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto, «baja» cuando muy probablemente la publicación de nuevos resultados de estudios de investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y «muy baja» cuando cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE establece adicionalmente la fuerza de las recomendaciones como fuerte o débil, a favor o en contra de la intervención o del enunciado. Existe un código definido para expresar los resultados de este sistema, en el que se usan letras mayúsculas para hablar de la calidad de la evidencia, seguidas de un índice numérico para indicar la fuerza de la recomendación a favor o en contra de la intervención o enunciado<sup>7,8</sup>. En los enunciados referentes a

la definición, epidemiología, historia natural, fisiopatología y afectación a otros órganos, solo se calificó el nivel de la evidencia.

## Definiciones, epidemiología y factores de riesgo

*Coordinador: Dr. Raúl Bernal Reyes*

*Integrantes: Dr. Heriberto Rodríguez Hernández, Dr. José Antonio Chávez Barrera, Dr. Mauricio Castillo Barradas, Dr. Javier Lizardi Cervera*

1. A la fecha se han utilizado diversos términos para denominar a la misma enfermedad. Esto ha generado confusión entre médicos y pacientes. Es por esto que este consenso propone el nombre de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

2. La EHGNA es un trastorno metabólico que se caracteriza por esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos en individuos sin consumo significativo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos ni otras causas conocidas de esteatosis secundaria. Su espectro clínico-patológico puede evolucionar de la esteatosis simple a esteatohepatitis, a cirrosis y a CHC.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

La EHGNA se relaciona estrechamente con el SMet. Un dato que la caracteriza es la esteatosis macrovesicular, aunque eventualmente pueden observarse también microvesículas de grasa<sup>9</sup>. Se le considera una esteatosis primaria, y es por eso que deben excluirse otras causas de esteatosis secundaria, en especial el consumo significativo de alcohol, el cual se entiende como un consumo mayor de 30 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres. También deben excluirse otras enfermedades, como hepatitis C, enfermedad de Wilson, lipodistrofia, secuelas de ayuno prolongado, cirugía bariátrica, nutrición parenteral o bien toxicidad por fármacos como amiodarona, metotrexato, tamoxifeno o esteroides, entre los más comunes<sup>10</sup>.

La EHGNA tiene algunas variantes clínico-patológicas, siendo la forma más común la esteatosis simple. En menor proporción se puede presentar la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en la cual, además de la esteatosis, hay inflamación y daño hepático. Casi una tercera parte de estos casos pueden llegar a desarrollar cirrosis<sup>11</sup> y una minoría pueden complicarse con CHC<sup>12</sup>.

3. Se denomina hígado graso no alcohólico al cúmulo de vacuolas de grasa en más del 5% del parénquima hepático sin daño hepatocelular aparente en personas sin consumo significativo de alcohol ni otras causas de esteatosis secundaria. Puede corroborarse por biopsia, métodos bioquímicos o de imagen.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 8.82%; incierto, 2.94%.*

El hígado graso no alcohólico se caracteriza por la presencia de esteatosis simple sin cambios inflamatorios, fibrosis o necrosis. Habitualmente tiene un curso asintomático y se considera reversible si se logra corregir el estilo de vida que la promueve. Este se caracteriza por un sedentarismo extremo y una dieta abundante en grasas

saturadas y azúcares refinados<sup>13</sup>. Aunque el diagnóstico puede realizarse con biopsia hepática, esta no se justifica en la mayoría de los casos debido al riesgo inherente del procedimiento. Hay otras alternativas no invasivas, como el ultrasonido (US), el cual es accesible, de bajo costo y con una alta certeza diagnóstica, o los biomarcadores séricos (*fatty liver index* [FLI] y SteatoTest<sup>®</sup>). Hay otros menos accesibles y de costo más elevado, como el parámetro de atenuación controlada (*controlled attenuation parameter* [CAP]) y la 1H-MRS (*hepatic magnetic resonance spectroscopy*), que serán detallados más adelante<sup>14</sup>.

4. Se denomina esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) a la progresión de esteatosis no asociada a la ingesta de alcohol u otras causas de esteatosis secundaria, que en la biopsia muestra inflamación y degeneración balonoide de los hepatocitos y puede haber fibrosis.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 8.82%.*

Desde el punto de vista clínico, bioquímico o de imagen no es posible distinguir la EHNA de una esteatosis simple, y aunque existen algunos marcadores bioquímicos de inflamación y fibrosis, estos no son superiores a la biopsia hepática, la cual es indispensable para el diagnóstico<sup>15</sup>.

Se considera que en algunos casos la EHNA puede ser reversible si se logra un buen control metabólico particularmente con dieta y ejercicio y eventualmente con algunos medicamentos. En otros casos la enfermedad puede progresar al aumentar la fibrosis, lo cual determina un mal pronóstico, ya que puede conducir a la cirrosis<sup>16</sup>.

5. Se denomina EHGNA en no obesos a la presencia de esteatosis en más del 5% del parénquima hepático con o sin esteatohepatitis en personas con un índice de masa corporal (IMC) menor de 25 kg/m<sup>2</sup>, sin un consumo significativo de alcohol ni otra causa de esteatosis secundaria.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

La obesidad es el fenotipo clínico que comúnmente se asocia a la EHGNA y al resto de las comorbilidades del SMet; sin embargo, algunos pacientes no obesos también pueden desarrollar EHGNA en rangos de prevalencia del 3 al 30%<sup>9</sup>.

El punto de corte para determinar sobrepeso u obesidad ha mostrado variaciones entre diferentes poblaciones. En los países occidentales la EHGNA en no obesos se determina cuando el IMC es menor a 25 kg/m<sup>2</sup><sup>9</sup>, mientras que en algunos países asiáticos se consideran un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> y reportan cifras crecientes de casos<sup>17</sup>.

A diferencia de los obesos, la prevalencia del SMet es menor en este grupo de pacientes, aunque la resistencia a la insulina y/o la dislipidemia suelen ser comunes<sup>18</sup>.

6. Se denomina cirrosis por EHGNA a una fase avanzada de la enfermedad caracterizada por el desarrollo de fibrosis que daña la arquitectura funcional del hígado. Esto ocurre en pacientes con uno o más componentes del SMet y que no han sido expuestos al daño por alcohol, drogas, virus u otros reconocidos agentes hepatotóxicos.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 2.94%.*

La EHNA representa un riesgo mayor de progresión a fibrosis y es el principal factor de riesgo asociado a progresión a cirrosis y muerte por causas hepáticas. Aproximadamente el 40.75% (IC 95%: 34.69-47.13) de los pacientes con EHNA pueden presentar progresión de la fibrosis hepática, con una

tasa media anual de progresión de 0.09% de un estadio a otro (IC 95%: 0.06-0.12); es decir, en promedio la tasa de progresión tomaría aproximadamente 10 años para evolucionar de un estadio de fibrosis hepática a otro<sup>19</sup>.

Algunos estudios en pacientes con cirrosis criptogénica han mostrado que más del 60% tienen componentes del SMet, tal como ocurre en pacientes con EHGNA, y el SMet es mucho más frecuente que en pacientes con cirrosis de otras etiologías, como virus o autoinmunidad<sup>20,21</sup>. Por otra parte, la prevalencia de EHNA en receptores de trasplante de hígado por cirrosis criptogénica es muy alta<sup>22</sup>. Esto hace suponer que muy probablemente un alto porcentaje de pacientes con cirrosis criptogénica originalmente fueron portadores de EHGNA que progresó a cirrosis. Desafortunadamente, una vez instalada la cirrosis es difícil confirmar desde el punto de vista histológico si la etiología está relacionada o no con EHGNA.

En México, en 2004, un estudio de las principales causas de cirrosis ubicó a la cirrosis criptogénica en tercer lugar, después del alcohol y el virus C, por lo que también en la población mexicana existe la posibilidad de que un porcentaje importante de individuos catalogados originalmente como de origen criptogénico fueron en realidad casos de cirrosis secundaria a la EHGNA<sup>23</sup>. A nivel mundial los casos de cirrosis secundaria a EHGNA muestran una tendencia creciente<sup>24</sup>.

**7. El carcinoma hepatocelular por enfermedad por hígado graso no alcohólico es una complicación que se caracteriza por el desarrollo de una neoplasia maligna que se origina en los hepatocitos en un paciente con esteatohepatitis no alcohólica y no necesariamente es precedido de cirrosis hepática.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

El desarrollo de CHC en pacientes con EHGNA se asocia a mayor edad, obesidad, DM2, polimorfismo PNPLA3 I148M, malos hábitos dietéticos y algunos fármacos<sup>25,26</sup>. Se estima la incidencia anual de CHC en pacientes con EHGNA en 0.44 por 1,000 personas/año, mientras que en pacientes con EHNA es de 5.29 por 1,000 personas/año<sup>19</sup>. Un estudio reciente reportó un aumento anual del 9% en el número de casos de CHC atribuidos a EHGNA en el período 2004-2009. Estos pacientes tuvieron una supervivencia menor, más eventos cardiovasculares y más probabilidades de muerte relacionada con el cáncer de hígado que los pacientes sin EHGNA<sup>27</sup>. El CHC puede presentarse en pacientes con EHGNA en ausencia de fibrosis o cirrosis<sup>28,29</sup>.

**8. La prevalencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico es variable debido a la diversidad étnica y a los diferentes métodos de diagnóstico utilizados. Se estima que hasta un tercio de la población mundial puede estar afectada.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

La EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo y su prevalencia en la población general se estima entre el 17 y el 46%, con algunas diferencias dependiendo de variables como el método de diagnóstico que se utilice, la edad, el sexo y el origen étnico de los grupos estudiados.

Se ha observado que es más frecuente en el sexo masculino, en mayores de 50 años y en población de origen mexicano<sup>30</sup>.

Los reportes sobre la incidencia de la EHGNA son escasos. Se ha estimado una cifra de 20-86/1,000 personas-año basada en la elevación de las enzimas hepáticas y/o en US y de 34/1,000 por año por 1H-MRS<sup>14</sup>.

En México, un estudio en población derechohabiente de compañías aseguradoras que acudió a una revisión clínica reportó una prevalencia de esteatosis hepática del 14.4%<sup>31</sup>, y recientemente, en un estudio en voluntarios convocados por internet se encontraron datos de esteatosis en el 62.9%<sup>32</sup>. En ambos casos el método de diagnóstico utilizado fue el US.

**9. La EHGNA es la manifestación a nivel hepático del SMet y el riesgo de desarrollarla es mayor en la medida en que un paciente tiene más componentes del síndrome. La obesidad es el más común, seguido de DM2 y dislipidemia. Otros factores de riesgo conocidos son sexo masculino, edad avanzada y el polimorfismo PNPLA3 en población mexicana.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 8.82%.*

La prevalencia de la EHGNA aumenta a la vez que lo hace la de los componentes del SMet, muy particularmente la obesidad; de hecho, algunos consideran que la EHGNA es un componente más del SMet<sup>14</sup>.

Hay una relación directa entre el IMC, el grado de esteatosis y la gravedad de la lesión hepática. Todo indica que la distribución de grasa a nivel visceral es más importante que la cantidad de grasa corporal total para determinar el daño hepático<sup>33</sup>.

En pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica la prevalencia de EHGNA puede exceder el 90%, y más del 5% pueden tener una cirrosis inesperada<sup>14</sup>. Las cifras en México revelan que en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica la prevalencia de EHGNA es del 82%<sup>34</sup>. En mujeres obesas llega al 36%<sup>35</sup>, y en pacientes con diabetes la EHNA se confirmó con biopsia en el 18.5%<sup>36</sup>.

Los niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de HDL son muy comunes en EHGNA, con una prevalencia de hasta el 50%. La obesidad, la DM2 y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo metabólicos para el desarrollo de EHGNA<sup>14</sup>.

## Historia natural y fisiopatología

*Coordinador: Dr. Norberto Chávez Tapia*

*Integrantes: Dra. Ylse Gutiérrez Grobe, Dra. Fátima Higuera de la Tijera, Dr. Nahúm Méndez Sánchez, Dr. Francisco Bosques Padilla*

**10. Los pacientes con EHGNA presentan un incremento en la mortalidad general, cardiovascular y la relacionada con enfermedades hepáticas, así como una mayor incidencia de neoplasias malignas, incluyendo CHC (incluso en ausencia de cirrosis hepática), y el riesgo de DM2.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 100%.*

En el estudio de cohorte que ha incluido hasta ahora a la mayor cantidad de pacientes con EHGNA diagnosticada por biopsia y con el seguimiento más largo, con una media de 20 años (rango 0 a 40 años), la presencia de EHNA no

incrementó la mortalidad general ni la mortalidad relacionada con enfermedad hepática; sin embargo, la severidad de la fibrosis sí fue un determinante relacionado con un menor tiempo para desarrollar enfermedad hepática descompensada (22 a 26 años en F0-F1, 9.3 años en F2, 2.3 años en F3 y 0.9 años en F4)<sup>37</sup>.

Los pacientes con EHGNA presentan alteraciones en el remodelamiento cardíaco, manifestado por un incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo, el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole y el índice de volumen auricular izquierdo. Tanto la presencia de esteatosis como de fibrosis en pacientes con EHGNA se han correlacionado con disfunción diastólica y deterioro de la captación de glucosa por el miocardio<sup>38,39</sup>. Las alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas son más importantes a mayor severidad de la fibrosis hepática<sup>40</sup>. La presencia de fibrosis avanzada es el predictor más importante relacionado con un incremento en la mortalidad cardiovascular en estos pacientes<sup>41</sup>.

En el estudio de Allen et al.<sup>42</sup> la mortalidad general a 10 años fue mayor entre pacientes diagnosticados con EHGNA (19.2%) que en controles (7.6%;  $p < 0.0001$ ). El riesgo relativo de fallecer asociado a la presencia de EHGNA fue de 2.16 (IC 95%: 1.41-3.31). Además, la EHGNA fue un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de otras comorbilidades metabólicas y eventos cardiovasculares.

En otro estudio que incluyó 4,406 casos de CHC se reportó que la incidencia anual de esta neoplasia fue de 0.4/1,000. La presencia de EHGNA/EHNA fue el factor etiológico más frecuente para desarrollar CHC, seguido de la presencia de DM2 y luego de la infección crónica por virus de hepatitis C (59, 36 y 22%, respectivamente)<sup>43</sup>.

El CHC usualmente ocurre en pacientes con cirrosis, aunque puede desarrollarse también en ausencia de ella. Un estudio en 1,221 pacientes con CHC sin cirrosis mostró que los factores más frecuentemente asociados fueron sexo femenino y EHGNA. El CHC sin cirrosis subyacente con mayor frecuencia fue unifocal, pero de mayor tamaño en comparación con el desarrollado en pacientes con cirrosis. La posibilidad de resección y supervivencia fue mejor comparativamente que en los pacientes con cirrosis<sup>44</sup>, aunque el riesgo de recurrencia del CHC es también mayor<sup>45</sup>.

La presencia de EHGNA en el US, así como la alteración en las enzimas hepáticas, son factores predictivos del desarrollo de DM2, así como de SMet, independientemente de la edad y del IMC<sup>46,47</sup>. Aunque el riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con EHGNA afecta a ambos sexos, en las mujeres el riesgo es mayor: 4.8 (IC 95%: 3-7.8) en hombres y 14.5 (IC 95%: 7-30.1) en mujeres<sup>48</sup>. En otro estudio prospectivo, con seguimiento a 5 años, tanto la incidencia de DM2 como de prediabetes fue mayor entre los pacientes que presentaban EHGNA en comparación con los que no la padecían, registrándose en 20.6 y 51.6 por 1,000 personas-año, versus 4.9 y 29.2 por 1,000 personas-año, respectivamente, aunque en el modelo multivariado ajustado la presencia de EHGNA solo se relacionó como factor predictivo para el desarrollo posterior de DM2 (HR 4.5; IC 95%: 1.9-10.7;  $p < 0.001$ )<sup>49</sup>.

#### 11. La presencia de EHGNA en edad pediátrica se asocia con el desarrollo de DM2 y obesidad en la edad adulta.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 100%.*

Hay pocos estudios epidemiológicos que hayan evaluado la historia natural de la EHGNA en pacientes pediátricos, pero se sabe que los adolescentes que padecen EHGNA tienen cifras más elevadas de glucosa en ayuno y deterioro de la sensibilidad a la insulina comparado con controles<sup>50</sup>. Un estudio que incluyó 66 niños con EHGNA encontró que de forma basal 55 de ellos (83%) presentaban al menos una característica del SMet como obesidad, hipertensión, dislipidemia y/o hiperglucemia. Cuatro niños desarrollaron DM2 de 4 a 11 años después. En 4 de 5 que tenían biopsia hepática basal y seguimiento con una media de  $41.4 \pm 28.8$  meses se encontró progresión del estadio de fibrosis. Dos niños fallecieron y dos fueron trasplantados por cirrosis descompensada y ambos tuvieron recurrencia de la EHGNA postrasplante. La supervivencia libre de trasplante fue menor en niños con EHGNA en comparación con la población general pareada por edad y sexo,  $p < 0.00001$ <sup>51</sup>. En otro estudio longitudinal en niños con EHGNA el desarrollo de DM2 en la juventud ocurrió en el 30% de los pacientes y el 78% permaneció obeso<sup>52</sup>. A dos años de seguimiento, el 10% de niños con EHGNA desarrollaron DM2. También se ha observado que los niños que padecen obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar CHC en la edad adulta<sup>53</sup>.

#### 12. La cantidad de grasa intrahepática en pacientes con EHGNA puede variar dependiendo del cambio en el perímetro abdominal, las características de la dieta, la actividad física y el control de comorbilidades metabólicas.

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; incierto, 2.94%.*

La combinación de dieta más ejercicio es más efectiva que la dieta por sí sola para reducir los triglicéridos intrahepáticos, de acuerdo con los hallazgos de una revisión sistemática<sup>54</sup>.

Tanto el ejercicio aeróbico moderado como el ejercicio intenso constante por un periodo mínimo de 6 a 12 meses son estrategias efectivas para reducir el contenido intrahepático de triglicéridos y la cantidad de grasa abdominal y para mejorar la presión arterial<sup>55-60</sup>. Un metaanálisis evaluó la intervención del ejercicio en pacientes con sobrepeso y EHGNA. Se incluyeron 21 ensayos controlados aleatorios con un total de 1,530 participantes. Los estudios de intervención con ejercicio con una carga de trabajo total en el programa de ejercicio  $> 10,000$  kcal demostraron una mejoría significativa en el contenido de grasa intrahepática,  $-3.46\%$  (IC 95%:  $-5.20$  a  $-1.73\%$ ,  $p < 0.0001$   $I^2 = 73\%$ ; tamaño del efecto (SMD)  $-1.77$  (IC 95%:  $-3.11$  a  $-0.42$ ,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 77\%$ )<sup>61</sup>.

La cantidad y la calidad de la dieta y el tipo de nutrientes ingeridos también han demostrado influir en el desarrollo de EHGNA y en la cantidad de grasa intrahepática<sup>62</sup>. La presencia de EHGNA se relaciona con el consumo de dietas hipercalóricas y con alto contenido de ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados<sup>63</sup>. La fracción hepática de grasa y el contenido intrahepático de lípidos, determinados por 1H-MRS, se asocia con el total de energía o calorías ingeridas y con el total de grasa ingerida<sup>64</sup>. Las dietas con alto contenido de hidratos de carbono también se relacionan con mayor contenido de grasa intrahepática, pues los hidratos de carbono promueven la lipogénesis mediante la activación de factores de transcripción como la «proteína de unión del elemento sensible a hidratos de carbono» (ChREBP) y

la «proteína de unión del elemento esteroide-regulador-1c» (SREBP-1c)<sup>65</sup>. Otros azúcares, como la sucrosa y la fructosa, también se asocian con un mayor contenido de grasa intrahepática<sup>66-68</sup>; por el contrario, las dietas isocalóricas y con alto contenido de proteína, ricas en metionina y aminoácidos de cadena ramificada, se asocian a reducción en el contenido de grasa intrahepática<sup>69</sup>. Las dietas bajas en hidratos de carbono se asocian con una disminución de la grasa intrahepática en pacientes con EHGNA hasta en -11.53% (IC 95%: -18.1 a -4.96;  $I^2 = 83.2\%$ )<sup>70</sup>.

El contenido intrahepático de triglicéridos se relaciona con diversas alteraciones metabólicas. Bril et al.<sup>62</sup>, en un estudio que incluyó a 352 pacientes con EHGNA, demostraron que la sensibilidad hepática a la insulina se afecta tempranamente cuando el contenido de grasa intrahepática es ~1.5%. La sensibilidad a la insulina del músculo esquelético también se deteriora tempranamente en pacientes con EHGNA. Cuando el contenido intrahepático de triglicéridos alcanzó  $\sim 6 \pm 2\%$ , otras alteraciones como la hipertrigliceridemia y un perfil con colesterol HDL bajo también fueron relevantes. El deterioro de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo fue la alteración más significativa, y además mostró un deterioro continuo y progresivo que se correlacionó directamente con el incremento en el contenido de grasa intrahepática ( $r = -0.38$ ;  $p < 0.001$ ). Estos hallazgos confirman la estrecha asociación entre la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y la teoría de la lipotoxicidad como factor que regula el depósito de grasa en el parénquima hepático.

En pacientes diabéticos con EHGNA el control glucémico reduce significativamente el contenido de lípido intrahepático, independientemente del hipoglucemiante indicado para el control de la diabetes<sup>63,71-74</sup>.

**13. La progresión de la fibrosis en los pacientes con EHGNA está influenciada de manera dosis-respuesta por los componentes del SMet.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 11.76%; incierto, 2.94%.*

La asociación entre la EHGNA y el SMet se ha reportado en múltiples estudios. El riesgo de EHGNA se incrementa significativamente de acuerdo con el número de componentes. Los pacientes con solo un componente del SMet tienen un riesgo 3.6 veces mayor de tener EHGNA comparado con pacientes sin componentes de SMet (HR 3.64; IC 95%: 1.5-8.88%)<sup>75</sup>. En relación con la fibrosis, estudios previos han mostrado que los pacientes con SMet tienen puntuaciones de fibrosis más altas en comparación con pacientes sin el síndrome (3.3 vs 1.6,  $p = 0.01$ ); así, existe un aumento significativo de fibrosis en relación con el número de componentes del SMet ( $p = 0.014$ )<sup>76</sup>.

**14. El pronóstico de los pacientes con EHGNA está determinado por el grado de fibrosis.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

Según diversos estudios poblacionales, el pronóstico a largo plazo de pacientes con EHGNA no es el mismo a lo largo del espectro de la enfermedad, ya que se ha observado que los pacientes con esteatosis mínima, sin otras alteraciones histológicas de lesión hepática, siguen un curso más benigno<sup>77</sup>. Angulo et al.<sup>78</sup> siguieron a 619 pacientes durante un promedio de 12.6 años y observaron que la fibrosis era

la única variable histológica asociada independientemente a mortalidad y trasplante hepático, y este efecto se observó desde estadios tempranos de fibrosis. De acuerdo con los resultados, el riesgo acumulado para mortalidad o trasplante en fibrosis grado 1 fue del 29.8%, en fibrosis grado 2 del 42.3%, en fibrosis grado 3 del 50.9% y en fibrosis grado 4 del 77.8%. También observaron que la fibrosis, independientemente del diagnóstico de EHNA, se asocia a mayor mortalidad y eventos relacionados con la enfermedad hepática.

**15. En pacientes con EHGNA el avance de un estadio de fibrosis a otro puede ocurrir en un lapso de entre una y dos décadas.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 79.41%; parcialmente de acuerdo, 14.70%; incierto, 5.88%.*

Un metaanálisis publicado recientemente por Singh et al.<sup>79</sup>, enfocado a estimar la tasa de progresión de fibrosis en pacientes con EHGNA y EHNA, mostró que hasta el 36.1% de los pacientes tienen fibrosis progresiva. También observó que la tasa de progresión de fibrosis anual en los pacientes con EHGNA con un estadio basal de fibrosis de 0 es de 0.07 estadios (IC 95%: 0.02-0.11), encontrando una progresión promedio de un estadio en aproximadamente 14.3 años (IC 95%: 9.1-50.0). Se observó además que aproximadamente el 20% del subgrupo que desarrolla fibrosis tendrán fibrosis rápida, progresando de fibrosis 0 a fibrosis avanzada en un promedio de 5.9 años.

**16. En la población adulta y pediátrica con EHGNA se estima una reducción en la expectativa y de la calidad de vida.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 14.70%.*

En estudios realizados en población general la prevalencia de EHGNA en niños es del 7.6% (IC 95%: 5.5-10.3%)<sup>80</sup> y hasta del 2.6% al 3.2% en adolescentes<sup>81</sup>. En un estudio de seguimiento a 20 años con un total de 409.6 personas-año de seguimiento, realizado en 66 niños con EHGNA, se observaron 4 pacientes con progresión de fibrosis; de estos, 2 requirieron trasplante hepático y 2 fallecieron. Al comparar la cohorte de EHGNA con población general de la misma edad y sexo se observó un número significativamente mayor de eventos de progresión calculando una tasa de mortalidad estandarizada de 13.6 (IC 95%: 3.8-34.8)<sup>51</sup>.

Estudios poblacionales de seguimiento a largo plazo han mostrado que en pacientes adultos que progresan hacia EHNA se incrementa la morbimortalidad asociada. En una cohorte de 256 pacientes suecos en seguimiento a 28 años se observó una mortalidad del 40% en pacientes con un diagnóstico de EHGNA<sup>82</sup>. Por otro lado, en un seguimiento promedio de 12.3 años Angulo et al.<sup>78</sup> reportaron que las muertes causadas por complicaciones de cirrosis, CHC o trasplante hepático ocurrieron en el 9.3% de 619 pacientes con EHGNA.

**17. En la EHGNA la respuesta inflamatoria y fibrogénica está regulada por mecanismos endocrinos, primordialmente resistencia a la insulina. Pero también está determinada por mecanismos inmunológicos, endoteliales, hormonas sexuales, endotoxemia y variabilidad génica.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 5.88%.*

A través de la búsqueda de blancos genéticos que expliquen a la EHGNA se ha determinado que los genes de la colágena alfa tipo 1, la globulina fijadora de hormonas sexuales y la proteína precursora de beta-amiloide pueden participar en el desarrollo de la enfermedad<sup>83</sup>. En población mexicana el gen PNPLA3 es el más reportado en asociación con EHGNA<sup>84</sup>. Sin embargo, se debe considerar que se requieren validaciones locales, así como la determinación del impacto de las variantes génicas en el desarrollo de la EHGNA.

Si bien la resistencia a la insulina determina mecanismos que favorecen la acumulación de grasa al interior del hepatocito, también influyen la respuesta local y sistémica<sup>85</sup>, además de la respuesta inmunológica determinada por una alteración en el balance de las citocinas producidas por células Th17 y células T reguladoras<sup>86</sup>. Por medio de la modificación en la actividad física se ha demostrado que las hormonas sexuales pueden influenciar la respuesta inflamatoria y la respuesta inflamatoria determinada por endotoxemia<sup>87</sup>.

**18. Las alteraciones cardiovasculares observadas en la EHGNA están determinadas parcialmente por la respuesta del hígado a la presencia de grasa, a la actividad inflamatoria y a la respuesta fibrogénica.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 8.82%; incierto, 5.88%.*

Es claro que el peso corporal, la actividad física y las características de la dieta pueden ser factores de riesgo *per se* para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Este riesgo clásicamente se ha relacionado con el aumento en la adiposidad, particularmente visceral, y por los mecanismos humorales en el tejido adiposo<sup>88</sup>. Pero también existe una colaboración hepática en sujetos con EHGNA<sup>89</sup>, lo cual multiplica los riesgos cardiovasculares ya descritos en estos pacientes y se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Incluso la EHGNA puede ocasionar alteraciones estructurales en las lipoproteínas de alta densidad que afecten negativamente sus funciones<sup>90</sup>, lo cual confirma que las alteraciones a nivel hepático tienen un papel independiente en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

**19. La lipotoxicidad participa en la respuesta inflamatoria y fibrogénica dependiente del hepatocito y otras células residentes en el hígado (p. ej., células de Kupffer y células estelares).**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

Los ácidos grasos en las células residentes en el hígado tienen impacto a distintos niveles. Uno de los efectos más importantes es la producción de especies reactivas de oxígeno que promueven el daño hepático a través de apoptosis. Por otra parte, se suma la producción de citocinas inflamatorias por parte de células de Kupffer y hepatocitos, lo cual activa las células estelares y promueve la formación de fibrina. Finalmente, los ácidos grasos pueden ocasionar la producción de citocinas que favorecen la fibrogénesis no solo por parte de las células estelares, sino también por las células de Kupffer y del hepatocito<sup>91-94</sup>.

## Manifestaciones clínicas y afectación a otros órganos

*Coordinadora: Dra. Graciela Castro Narro*

*Participantes: Dr. Rafael Trejo Estrada, Dr. Diego García Campeán, Dr. Carlos Aguilar Salinas, Dr. David Kershenobich Stalnikowits, Dr. José Antonio Velarde-Ruiz Velasco*

**20. En pacientes con EHGNA se deberá investigar la presencia de SMet, y en pacientes con SMet se deberá investigar EHGNA.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 11.76%.*

La evidencia apoya los mecanismos patogénicos comunes para EHGNA y SMet que se asocian con el desarrollo de DM2, enfermedad cardiovascular y formas graves de enfermedad hepática, incluyendo cirrosis y CHC.

La primera opinión aceptada sostenía que la EHGNA era simplemente «la manifestación hepática del SMet». Actualmente la evidencia respalda que la EHGNA puede aparecer como parte de una serie de eventos biológicos, culminando en el desarrollo de SMet o sus características clínicas, particularmente DM2. Este nuevo paradigma es clínicamente relevante e implica que la EHGNA puede ser un determinante patogénico del SMet, y también que el tratamiento de la EHGNA será una vía importante para prevenir el desarrollo del SMet y sus complicaciones cardiometabólicas asociadas<sup>95</sup>.

En una serie de 304 pacientes con EHGNA<sup>96</sup> se encontró que la prevalencia de SMet en pacientes con EHGNA aumenta con un mayor IMC: del 18% de EHGNA en no obesos al 67% de EHGNA en obesos. Por otro lado, la presencia de SMet se asocia con un mayor riesgo de EHNA y fibrosis grave. El 88% de los pacientes con EHNA cumplen criterios para SMet, en comparación con el 53% de los pacientes con esteatosis simple.

Según los datos del *NASH Clinical Research Network*, el SMet confiere un aumento de 40% en el riesgo de EHNA confirmado por histología, y los valores más altos del índice de actividad de EHGNA (*NAS*, acrónimo de *NAFLD Activity Score*) se asocian con niveles más altos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), mientras el diagnóstico de EHNA se asocia con características del SMet<sup>97</sup>.

Un metaanálisis reciente (2016) en el que se analizaron 117,020 pacientes de 20 estudios concluyó que la EHGNA, diagnosticada mediante la determinación de enzimas hepáticas o por ultrasonografía, aumenta significativamente el riesgo de DM2 y SMet en un seguimiento medio de 5 años, con un riesgo relativo de 1.80 para la ALT (último frente al primer cuartil o quintil), 1.98 para la gamma glutamil transferasa (GGT) y 3.22 para la ecografía<sup>98</sup>. Kwon et al.<sup>99</sup> informaron una asociación más fuerte para SMet y EHGNA en pacientes no obesos que para EHGNA en obesos. Los pacientes con EHGNA no obesos tenían índices de prevalencia ajustados más altos para ciertos componentes de SMet (triglicéridos altos para ambos sexos y presión arterial elevada, glucosa alterada en ayunas y colesterol HDL para mujeres) que aquellos con EHGNA obesos.



Finalmente, las características del SMet no solo son altamente prevalentes en pacientes con EHGNA, sino que también el riesgo y la gravedad del EHGNA aumentan con el número de componentes del SMet.

**21. La resistencia a la insulina y la distribución anormal de la grasa corporal son comunes en pacientes con EHGNA.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 82.35%; parcialmente de acuerdo, 14.70%; incierto, 2.94%.*

La obesidad está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas, como resistencia a la insulina, DM2, dislipidemia y EHGNA<sup>100</sup>. La esteatosis hepática es una consecuencia de la alteración del metabolismo de los lípidos en el hígado. Los principales factores que contribuyen son la resistencia a la insulina hepática y la mayor afluencia de ácidos grasos libres en el hígado. La fisiopatología de la esteatohepatitis señala la hipótesis original de 2 golpes en la que un primer golpe, como la resistencia a la insulina, da como resultado la esteatosis hepática, y un segundo golpe, como el estrés oxidativo, el desarrollo de la esteatohepatitis<sup>101,102</sup>.

Recientemente se ha propuesto la teoría multgolpe para explicar la fisiopatología de la EHGNA. La resistencia a la insulina es uno de los factores clave en el desarrollo de la esteatosis/esteatohepatitis y da como resultado un aumento de la lipogénesis hepática *de novo* y la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo, con el consiguiente aumento del flujo de ácidos grasos al hígado. La resistencia a la insulina también promueve la disfunción del tejido adiposo con la consecuente producción alterada y secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias<sup>103,104</sup>.

La resistencia a la insulina es una característica cardinal de la EHGNA y es más prevalente en esteatohepatitis en comparación con la esteatosis simple<sup>105</sup>. Sabemos que juega un papel importante en la patogénesis de la EHGNA<sup>106</sup>.

Por otro lado, se cree que la disfunción del tejido adiposo juega un papel fundamental en el desarrollo de trastornos metabólicos, como la resistencia a la insulina y la EHGNA. En los pacientes con EHGNA la distribución de grasa corporal es un factor de mayor importancia que la cantidad adiposa total. Las personas con exceso de tejido adiposo visceral u obesidad abdominal tienen un mayor riesgo de tener componentes del SMet que aquellas cuya grasa se encuentra predominantemente en la parte inferior del cuerpo, por vía subcutánea. Además, los pacientes delgados con esteatohepatitis generalmente tienen obesidad abdominal o más tejido adiposo visceral<sup>107,108</sup>. El área de tejido adiposo visceral está aumentada en pacientes con EHGNA (con y sin fibrosis significativa) y se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de esteatohepatitis<sup>33</sup>.

En otro estudio de cohorte con 2,017 sujetos con una mediana de tiempo de seguimiento de 4.4 años el área de tejido adiposo visceral se asoció con mayor incidencia de EHGNA, con una HR de 1.36 (IC 95%: 1.16-1.59). Por el contrario, áreas más grandes de tejido adiposo subcutáneo se asociaron longitudinalmente con la regresión de EHGNA. Estos datos indican que ciertos tipos de grasa corporal son factores de riesgo para EHGNA (tejido adiposo visceral), mientras que otros tipos podrían reducir el riesgo de EHGNA (tejido adiposo subcutáneo)<sup>109</sup>.

**22. La EHGNA es un factor de riesgo para el CHC que también puede aparecer en ausencia de cirrosis y en presencia del gen PNPLA3.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

El desarrollo de CHC complica la enfermedad hepática crónica. La asociación de DM2 y obesidad con un aumento en el riesgo de desarrollo de CHC se ha demostrado en estudios epidemiológicos<sup>110</sup>. La aparición de CHC se ha reportado también en EHGNA y en cirrosis criptogénica<sup>27</sup>.

En el Reino Unido la mortalidad relacionada con CHC aumentó 1.8 veces en 10 años (de 2.0 a 3.7 por 100,000). En un estudio que evaluó la demografía de los pacientes referidos por cáncer en Inglaterra se demostró un aumento de 2 a 3 veces en la referencia de pacientes con CHC asociado a hepatitis C, hepatopatía alcohólica o ausencia de enfermedad hepática crónica, pero un incremento mayor a 10 veces en CHC asociado a EHGNA<sup>110</sup>.

La EHGNA es la tercera causa de CHC en Estados Unidos y la segunda indicación en frecuencia para trasplante hepático relacionado con CHC<sup>111</sup>. Se calcula que la incidencia de CHC asociada a EHGNA aumenta con una tasa del 9% cada año<sup>27</sup>.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CHC asociado a EHGNA son de edad más avanzada y tienen más comorbilidades extrahepáticas pero menor frecuencia de cirrosis cuando se comparan con pacientes con CHC no asociado a hígado graso. En los Hospitales de Veteranos, hasta un 13% de los pacientes con CHC no tenían cirrosis. La EHGNA se reconoció como un factor asociado independiente<sup>112</sup>.

Los pacientes con CHC asociado a EHGNA probablemente mueren con mayor frecuencia del CHC con respecto a pacientes cirróticos por otra etiología. En el estudio del Reino Unido, sin embargo, la supervivencia de estos pacientes fue similar a la de otras etiologías. Esto se atribuyó a una presentación incidental significativamente mayor y una menor prevalencia de cirrosis<sup>110</sup>.

La variación genética y factores ambientales pueden combinarse para determinar la progresión de la enfermedad en EHGNA. El gen PNPLA3 rs 738409 C>G se ha asociado con un mayor riesgo de esteatohepatitis progresiva y fibrosis, pero también con un aumento en el riesgo de CHC. En un estudio reciente, el gen PNPLA3 rs 738409 fue determinado por discriminación alélica en 100 pacientes europeos caucásicos con CHC asociado a EHGNA y 275 controles con características histológicas de EHGNA sin CHC. Las frecuencias genotípicas fueron significativamente diferentes entre los casos con CHC y los controles. En el análisis multivariado ajustado para edad, sexo, diabetes, IMC y presencia de cirrosis, ser portador del alelo menor (G) del rs 738409 confirió un riesgo aditivo para CHC. Estos resultados sugieren que la genotipificación podría proveer una estratificación del riesgo que permitiera una vigilancia para el CHC en pacientes con EHGNA, aunque esta estrategia no se considera aún costo-efectiva<sup>113</sup>.

**23. Se recomienda identificar casos de EHGNA con fibrosis, sobre todo en los pacientes de alto riesgo (edad > 40 años, DM2, SMet, AST/ALT > 1).**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

La característica histológica más importante de la EHGNA asociada al riesgo de mortalidad a largo plazo es la fibrosis.

Los diferentes estadios, F2 a F4, son predictores independientes de la mortalidad relacionada con enfermedad hepática<sup>114</sup>.

El IMC y la circunferencia de cintura aumentados, reflejo de la adiposidad visceral, están relacionados con la EHGNA y predicen enfermedad más grave, particularmente en personas de edad avanzada. La DM2 se relaciona con la progresión de la EHGNA, el desarrollo de esteatohepatitis y la presencia de fibrosis avanzada y de CHC<sup>115</sup>.

El hígado graso acompañado por cambios necroinflamatorios se define por el puntaje de actividad de la EHGNA (NAS). En un estudio reciente se determinó la mortalidad específica por enfermedad en la EHGNA y se evaluaron el NAS y el estadio de fibrosis como marcadores pronósticos de mortalidad general y específica por enfermedad. En este estudio se evaluaron los datos de 229 pacientes con EHGNA demostrada por biopsia y se compararon contra una población de referencia. El seguimiento promedio fue de 26 años. Los pacientes con EHGNA tuvieron mayor mortalidad, con incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, CHC, enfermedades infecciosas y cirrosis. La mortalidad general no se incrementó en pacientes con fibrosis estadio 0-2, mientras que los pacientes con fibrosis en estadios 3-4, independientemente del NAS, tuvieron una mayor mortalidad<sup>114</sup>.

#### **24. Los pacientes con EHNA y fibrosis tienen un riesgo elevado de cirrosis y mortalidad relacionada con el hígado.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

La EHGNA es, por lo general, una enfermedad relativamente benigna, pero algunos individuos desarrollan complicaciones hepáticas y cardiovasculares. La EHGNA puede afectar del 17 al 46% y la EHNA del 3 al 5% de la población general. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con EHGNA pueden tener EHNA al momento de su detección<sup>116</sup>. Los pacientes con EHNA tienen un incremento en el riesgo de progresión hacia cirrosis hepática en comparación con pacientes sin EHNA, ya que una gran parte tiene algún grado de fibrosis. La progresión a cirrosis de la EHNA con inflamación aislada es de aproximadamente el 5 al 18%, mientras que la presencia de fibrosis incrementa esta progresión al 38%<sup>79,117</sup>. Evidencia reciente en estudios prospectivos de cohortes de pacientes con EHGNA sugiere que la fibrosis predice la enfermedad hepática crónica en forma más confiable que la sola inflamación. Un estudio reciente demostró que una puntuación de actividad inflamatoria de la EHGNA (NAS) > 4 (punto de corte utilizado para definir EHNA en los estudios clínicos) no tuvo correlación con la mortalidad relacionada con enfermedad hepática<sup>118</sup>. En contraste, otro estudio prospectivo de 209 pacientes con EHGNA, seguidos durante 12 años, demostró que la fibrosis avanzada fue la única lesión histológica independientemente asociada con mortalidad hepática. En este estudio, al igual que en el anterior, los pacientes con NAS > 4 sin fibrosis significativa no mostraron un incremento en la mortalidad hepática en comparación con la población de referencia<sup>119</sup>.

Las complicaciones hepáticas de la EHGNA incluyen enfermedad hepática progresiva, cirrosis y CHC. La mortalidad relacionada con enfermedad hepática (encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia por varices esofágicas y síndrome hepatorenal) tiene una prevalencia variable. Un estudio en población general realizado en Estados Unidos de

1988 a 1994, con una cohorte de 4,083 pacientes con EHGNA seguida hasta el año 2006, con un promedio de seguimiento de 14.5 años, mostró que 779 habían fallecido. La causa más frecuente fue enfermedad cardiovascular (37%), seguida de CHC (21%) y enfermedad relacionada con el hígado (2.4%)<sup>41</sup>. En otro estudio con seguimiento de 8 a 18.5 años la mortalidad relacionada con el hígado fue más alta: del 11 al 18% en comparación con el 2 y al 3% de pacientes sin EHNA ni fibrosis, respectivamente<sup>120,121</sup>. Lo anterior indica que la búsqueda de fibrosis en pacientes con EHGNA es fundamental para estimar el pronóstico y decidir un tratamiento preventivo y correctivo.

#### **25. En caso de cirrosis criptogénica se recomienda investigar SMet, sobrepeso u obesidad, ya que pueden corresponder a EHGNA.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

Al parecer la cirrosis criptogénica tiene relación causal con la EHGNA. En un estudio realizado en México se reportó que representa el 10.4% de las causas de cirrosis<sup>23</sup>. Un estudio realizado en Japón reportó una prevalencia similar<sup>122</sup>. Esta prevalencia puede variar hasta un 30% en relación con la presencia de factores de riesgo.

Histopatológicamente, la asociación de EHGNA con cirrosis criptogénica no ha sido fácil de demostrar, ya que no se encuentran datos claros de EHNA en las biopsias, particularmente esteatosis hepática, por lo que se considera como una esteatohepatitis «quemada». No obstante, en un análisis histológico de pacientes con cirrosis catalogada como criptogénica que tenían biopsias previas identificadas como EHNA se demostraron cambios residuales consistentes con esteatohepatitis (degeneración balonoide, cuerpos de Mallory-Denk y megamitocondrias), los cuales reflejan una relación fisiopatogénica entre ambas entidades patológicas<sup>123</sup>.

Un estudio japonés<sup>122</sup> reportó en 404 pacientes con cirrosis criptogénica más obesidad y DM2 en comparación con controles (53 vs 20% y 40 vs 18%, respectivamente). Un estudio en población mexicana con 134 pacientes con cirrosis criptogénica mostró significativamente mayor prevalencia de SMet (29.1 vs 6%), obesidad (16.4 vs 8.2%) y DM2 (40 vs 22.4%) que los sujetos controles<sup>124</sup>.

Con base en lo anterior, en todo paciente con cirrosis de etiología indefinida se deberá buscar SMet, obesidad, dislipidemia y DM.

#### **26. La EHGNA puede asociarse a otras enfermedades endocrinas, como síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, osteopenia, osteoporosis, deficiencia de hormona de crecimiento o hipercortisolismo.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

La EHGNA se asocia con varias enfermedades multisistémicas extrahepáticas<sup>125</sup>. Esto se debe a que la EHGNA comparte mecanismos fisiopatológicos con enfermedades relacionadas al SMet, como las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis, DM2, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad renal crónica, algunos tumores y la osteoporosis<sup>126</sup>. La relación con la enfermedad ósea fue identificada en estudios epidemiológicos que mostraron una menor densidad mineral ósea en personas con EHGNA, aun al ajustar por variables de confusión. La evidencia más sólida ha sido publicada en población pediátrica.

No existe predominio con alguna región del esqueleto. Los mecanismos involucrados en la asociación son la deficiencia de vitamina D y la inflamación crónica. Sin embargo, otras asociaciones tienen explicaciones alternas. Algunas enfermedades endocrinas pueden ser causa de EHGNA. Este es el caso del hipotiroidismo, el hipogonadismo, la deficiencia de hormona de crecimiento y el hiperkortisolismo<sup>127</sup>. Estas condiciones pueden ser causa de una menor acción sistémica de la insulina o de un incremento de la lipogénesis. La deficiencia de estrógenos y de andrógenos se asocia a la esteatosis hepática. La evidencia sobre el efecto de la sustitución hormonal sobre la progresión de la EHGNA es insuficiente. No existe consenso sobre si la evaluación de las enfermedades antes mencionadas debe incluir el escrutinio de la EHGNA. Sin embargo, el profesional de la salud debe estar alerta sobre la existencia de estas asociaciones.

**27. La apnea obstructiva del sueño se asocia a obesidad y es un factor de riesgo para EHGNA.**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 11.76%; incierto, 2.94%.*

La asociación entre la EHGNA y la apnea obstructiva del sueño ha sido documentada en estudios de casos y controles. Varios estudios han reportado una mayor gravedad de la fibrosis en los casos con apnea; sin embargo, deficiencias metodológicas de los reportes limitan las implicaciones clínicas de los hallazgos. La asociación ha sido descrita aun en casos con adiposidad normal. Ambas condiciones comparten la menor acción de la insulina en tejidos periféricos y un estado de inflamación crónica<sup>128</sup>. Además, la hipoxia repetida facilita la activación de la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1 alfa), lo que agrava la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial<sup>129</sup>. El tratamiento de la apnea mediante presión positiva continua en vías aéreas, o CPAP (por sus siglas en inglés) no modifica las alteraciones metabólicas, y la evidencia es de calidad insuficiente para hacer una recomendación clínica.

**28. La EHNA está asociada con un incremento en la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC).**

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

La evidencia asocia la EHGNA y la ERC, sugiriendo un rol de la EHGNA en el desarrollo y progresión de la ERC. La participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) merece ser mencionado. Los estudios experimentales han demostrado la presencia de elementos clave del SRAA en el hígado normal y su aumento en la EHGNA. En particular, la activación excesiva del SRAA ocurre no solo en el daño renal progresivo, sino también en la fibrogénesis hepática, relacionando el daño hepático y el renal. La gravedad

del daño hepático se asoció con un mayor deterioro en la función renal. Esta asociación parece ser independiente a la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes y la hipertensión<sup>130</sup>.

La EHGNA parece estar asociada a mayor riesgo de prevalencia (OR 2.12; IC 95%: 1.69-2.66) e incidencia (HR 1.79; IC 95%: 1.65-1.95) para ERC. Los pacientes con EHNA aumentaron aún más el riesgo de ERC prevalente (OR 2.53; IC 95%: 1.58-4.05) e incidente (HR 2.12; IC 95%: 1.42-3.17) en comparación con aquellos con esteatosis simple, pero el mismo riesgo puede duplicarse en EHNA con fibrosis avanzada en comparación con aquellos con fibrosis leve/ausente, y la gravedad del daño hepático se asocia positivamente con las etapas de ERC. En todos los análisis estas asociaciones no se vieron afectadas por el estado de diabetes, obesidad abdominal/cuerpo entero, resistencia a la insulina u otros factores de riesgo cardiometabólico<sup>131</sup>.

**Escrutinio y diagnóstico**

*Coordinador: Dr. René Malé Velázquez*

*Participantes: Dr. Miguel Stoopen Rometti, Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia, Dr. Paris Ramos Martínez, Dr. Ignacio Aiza Haddad, Dr. Jorge Luis Poo Ramírez, Dr. Misael Uribe Esquivel, Dra. Laura Ladrón de Guevara*

**29. Se recomienda escrutinio para la detección de EHGNA en pacientes con obesidad y/o SMet mediante la determinación de enzimas hepáticas y/o métodos de imagen.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A2, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 76.47%; parcialmente de acuerdo, 8.82%; incierto, 2.94%; parcialmente en desacuerdo 5.88%; totalmente en desacuerdo 5.88%.*

En pacientes con factores de riesgo a desarrollar EHGNA (obesidad, DM2 y/o SMet) se recomienda escrutinio mediante US abdominal y/o pruebas de función hepática (AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina) como una estrategia valiosa para el diagnóstico temprano de esteatosis hepática. Una vez establecido el diagnóstico de EHGNA se recomienda evaluar el grado de fibrosis hepática mediante índices biológicos y/o estudios de elastografía por US o resonancia magnética (RM)<sup>14,15,132</sup>. La determinación de niveles de enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT) presenta limitaciones para establecer el diagnóstico de EHGNA (tabla 1), ya que estos niveles pueden ser normales aun en pacientes con EHGNA y fibrosis avanzada; sin embargo, la EHNA suele asociarse a niveles elevados de ALT<sup>133,134</sup>. Existe un

**Tabla 1** Utilidad de las enzimas hepáticas y ultrasonido para establecer el diagnóstico de EHGNA

Estudio	Sensibilidad/especificidad	Comentarios
Pruebas de función hepática ALT/AST/GGT	Baja	Poco confiables para el diagnóstico; sin embargo, ALT puede elevarse en pacientes con EHNA
Ultrasonido abdominal	Baja sensibilidad para detectar grasa < 20% pero alta especificidad > 90%	Estudio accesible; depende del operador, con dificultad para diagnosticar fibrosis

debate en cuanto a la implementación del escrutinio para el diagnóstico de EHGNA, ya que no hay estudios que validen su utilidad o que valoren el costo-beneficio del diagnóstico temprano de EHGNA en población de riesgo<sup>135,136</sup>. Por un lado, al realizar escrutinio se corre el riesgo de saturar los sistemas de salud con pacientes con EHGNA, y por otro lado es importante diagnosticar los pacientes con EHNA avanzada y/o fibrosis de manera oportuna, sobre todo en poblaciones de riesgo<sup>14,15,132</sup>. Los integrantes de este Consenso consideran necesario realizar el escrutinio de EHGNA en la población mexicana de riesgo (pacientes con SMet, obesidad y/o DM2).

**30. Los biomarcadores serológicos únicos o combinados no son lo suficientemente precisos para distinguir la EHGNA de la EHNA, ni logran detectar de manera precisa estadios tempranos de fibrosis.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 2.94%; incierto, 2.94%.*

Se ha intentado realizar el diagnóstico de la EHNA mediante pruebas serológicas no invasivas (citokeratina 18, pruebas de metabólica, péptido terminal de procolágena III, NASH test, etc.), pero dichas pruebas no son lo suficientemente confiables, ni reproducibles, por lo que la biopsia hepática sigue siendo la herramienta principal para el diagnóstico certero de EHNA<sup>15,137,138</sup>.

**31. Se recomienda una biopsia hepática para establecer con precisión el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica, el grado de fibrosis y para descartar otras patologías. Su realización debe ser considerada caso por caso, sobre todo en pacientes candidatos a tratamiento farmacológico.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 2.94%.*

La EHGNA afecta entre del 17 al 46% de la población general, por lo que realizar una biopsia hepática en todos los pacientes con sospecha de EHNA o fibrosis hepática no es posible, debido no solo a la falta de recursos económicos y humanos, sino también a las limitaciones de dicho procedimiento, como el riesgo de complicaciones, la variabilidad del grado de fibrosis en el mismo paciente entre diferentes regiones del hígado y la variabilidad en la lectura de la biopsia entre diferentes observadores<sup>139-143</sup>.

El hallazgo histológico más significativo en pacientes con EHGNA es la fibrosis hepática, debido a que se asocia a un incremento en la mortalidad por enfermedad hepática y a la necesidad de trasplante hepático<sup>78,144</sup>. La biopsia hepática, a pesar de sus limitaciones, continúa siendo el estándar de oro, pero se debe considerar su realización caso por caso cuando existe duda del diagnóstico o cuando es necesario establecer el diagnóstico de certeza de EHNA o de fibrosis hepática (utilización de fármacos para tratamiento o protocolos de investigación)<sup>145</sup>.

**32. El ultrasonido hepático es el método radiológico de primera línea para la detección de EHGNA, no solo por su amplia disponibilidad, sino porque provee información complementaria de otras posibles patologías hepatobiliares.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; incierto, 2.94%.*

El US hepático es una herramienta básica para el escrutinio de EHGNA. Entre sus ventajas están su naturaleza no invasiva, la ausencia de radiación, su amplia disponibilidad y su bajo costo<sup>146,147</sup>. En casos de hígado sin esteatosis la textura del parénquima es homogénea y con una densidad óptica parecida a la de la corteza renal o bien del parénquima esplénico. En cambio, cuando existe esteatosis la ecogenicidad (brillantez) del hígado aumenta y es mayor a la del riñón, y la nitidez de la pared de la vesícula biliar, de los vasos intrahepáticos y del diafragma disminuyen. La sensibilidad del US para detectar esteatosis varía entre el 60 y el 94%, y la especificidad, entre el 84 y el 95%<sup>148-153</sup>.

En un metaanálisis de 49 estudios se evaluaron la sensibilidad y la especificidad del US para detectar hígado graso moderado a severo (> 30%) comparado con biopsia<sup>154</sup>. La sensibilidad fue del 84.8% (IC 95%: 79.5-88.9) y la especificidad del 93.6% (IC 95%: 87.2-97.0). Este mismo estudio destaca que la sensibilidad y la especificidad del US abdominal son similares para el diagnóstico de hígado graso comparado con otras técnicas de imagen (tomografía axial computarizada y RM). Si bien el US es altamente sensible para el diagnóstico de esteatosis moderada a severa, en casos de esteatosis > 5% y < 30% la sensibilidad disminuye al 53.5-66.6% y la especificidad oscila entre el 77 y el 93.1%<sup>146</sup>.

El US sin elastografía puede sugerir la presencia de fibrosis avanzada (cirrosis) al determinar la irregularidad y la nodularidad de la superficie hepática; de hecho, se ha descrito como un estudio complementario a las técnicas elastográficas<sup>155,156</sup>.

**33. Se recomienda un escrutinio para enfermedades cardiovasculares en pacientes con EHGNA, de acuerdo a factores de riesgo individuales.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 2.94%.*

Los pacientes con EHGNA con o sin fibrosis no solo tienen el riesgo a desarrollar inflamación y fibrosis hepática, sino también a presentar una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>157</sup>.

La EHGNA contribuye a una aterogénesis acelerada, lo cual sugiere una relación bidireccional entre la EHGNA y las enfermedades cardiovasculares<sup>158</sup>. La EHGNA es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares<sup>159</sup>. Se recomienda instruir a los pacientes en las modificaciones en el estilo de vida para el control del SMet, incluyendo el control de hipertensión arterial y la dislipidemia acorde a las guías internacionales de prevención de enfermedad cardiovascular<sup>160-163</sup>.

**34. La determinación de esteatosis hepática por técnicas basadas en RM tiene una alta precisión diagnóstica (similar a la biopsia). En México su disponibilidad es limitada.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

Para la determinación de la EHGNA con técnicas no invasivas se pueden utilizar la RM y técnicas basadas en US. Las técnicas basadas en RM, ya sea por espectroscopia<sup>164</sup> o por la determinación de la fracción de la densidad protónica de grasa (PDFF), son las más precisas para el diagnóstico de EHGNA<sup>165,166</sup>. La RM por espectroscopia, debido a su dificultad y a su poca disponibilidad, se ha utilizado preferentemente en estudios de investigación.

Un metaanálisis reciente de 28 publicaciones muestra que la PDFF por RM tiene una mayor precisión y reproducibilidad para medir el contenido de grasa en el hígado y para el seguimiento del paciente<sup>167</sup>. La determinación del grado de esteatosis hepática por RM clasifica adecuadamente los diferentes grados de esteatosis de manera similar a la biopsia hepática, y de hecho se ha utilizado para el seguimiento en la respuesta a terapia farmacológica. Sin embargo, su disponibilidad es limitada en nuestro país.

**35. Es posible determinar simultáneamente la rigidez\* y la grasa\*\* del hígado por técnicas ultrasonográficas mediante la determinación del parámetro de atenuación controlada (elastografía transitoria).**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE \*A1, fuerte a favor del enunciado, \*\*B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 11.76%.*

La técnica de imagen acoplada al equipo de elastografía de transición (FibroScan<sup>®</sup>) denominada CAP, o «parámetro de atenuación controlada» (en inglés, *controlled attenuation parameter*) es una buena herramienta diagnóstica para cuantificar la esteatosis hepática. Al ser integrada a la medición de la rigidez hepática permite clasificar simultáneamente el grado de fibrosis y esteatosis en un solo procedimiento. El CAP cuantifica la grasa hepática con menor precisión que la PDFF por RM<sup>168</sup>. El CAP fue evaluado en 5,323 pacientes por De Ledinghen et al.<sup>169</sup>, quienes detectaron mediante esta técnica esteatosis hepática, sobre todo en pacientes con un IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>, o con SMet, en alcohólicos y en pacientes con rigidez hepática mayor a 6 kPa. En 440 de estos se realizó una biopsia hepática. En los pacientes con una esteatosis hepática > 10% el AUROC del CAP fue de 0.79 (IC 95%: 0.74-0.84; p=0.001); en esteatosis > 33% fue de 0.84 (IC 95%: 0.80-0.88; p=0.001), y en esteatosis > 66% fue de 0.84 (IC 95%: 0.84-0.88; p=0.001).

**36. Los índices serológicos para la determinación de esteatosis hepática son una alternativa aceptable cuando no se encuentran disponibles estudios de imagen (resonancia o parámetro de atenuación controlada).**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 82.35%; parcialmente de acuerdo, 14.70%; totalmente en desacuerdo 2.94%.*

Los índices serológicos o biológicos como el índice de hígado graso (IHG), el SteatoTest<sup>®</sup> y la puntuación de esteatosis se han utilizado como alternativa para la detección y el escrutinio de EHGNA, sobre todo cuando no se encuentran disponibles otras técnicas como la PDFF por RM o el CAP. Esto índices han sido validados en la población general y valoran la presencia de esteatosis, mas no la severidad.

El IHG, descrito en 2006, se calcula mediante una fórmula que incorpora el IMC, la circunferencia de la cadera, los triglicéridos y los niveles de GGT. Este índice ha sido de utilidad en estudios epidemiológicos para el escrutinio de EHGNA y ha sido validado en diferentes poblaciones<sup>170,171</sup>.

El SteatoTest<sup>®</sup> es una prueba con 12 variables serológicas en una fórmula patentada. Tiene una desventaja: el costo extra para la obtención de los resultados<sup>172</sup>.

La puntuación de esteatosis se describió en una población finlandesa y posteriormente fue validado en otros grupos. El índice incorpora variables simples como son la presencia de SMet, DM2, insulina sérica en ayuno y la relación AST/ALT<sup>173,174</sup>.

**37. Se recomienda el uso combinado y/o simultáneo y/o secuencial de pruebas serológicas y elastográficas para establecer el grado de fibrosis, con el fin de disminuir el uso de la biopsia hepática.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 2.94%.*

La elastografía por US o RM son modalidades sensibles a la rigidez de los tejidos. Imajo et al.<sup>168</sup> compararon la elastografía por RM (ERM) vs elastografía transitoria (ET) en 142 pacientes identificados por biopsia y encontraron que la AUROC para establecer fibrosis hepática > F2 fue de 0.82 para la ET y de 0.91 para la ERM. Park et al.<sup>175</sup> confirmaron que la ERM es más precisa que la ET para detectar fibrosis en pacientes con EHGNA.

El principal componente de la «rigidez hepática» es la fibrosis; sin embargo, otros factores, como la inflamación y la congestión hepática, la colestasis y el grado de esteatosis, sobrevaloran el grado de la rigidez del hígado por elastografía basada en US<sup>176</sup>. Los métodos elastográficos por US se basan en la determinación de la elasticidad de los tejidos, lo cual permite estimar el grado de fibrosis. Las características de los diferentes métodos elastográficos basados en US se describen en la [tabla 2](#) y los detalles específicos sobre su sensibilidad y especificidad, en la [tabla 3](#)<sup>176-180</sup>.

Los índices biológicos para establecer la fibrosis hepática en la EHNA se determinan en suero y tienen una confiabilidad diagnóstica aceptable. Estos índices son útiles para establecer la fibrosis avanzada o la ausencia de fibrosis. Los grados intermedios de fibrosis son difíciles de determinar por las técnicas no invasivas, particularmente por los índices serológicos<sup>15,181-183</sup>. Los índices serológicos más estudiados para determinar fibrosis en pacientes con EHGNA son ([tabla 4](#)):

1. El puntaje de fibrosis para hígado graso (NFS, acrónimo en inglés de *NAFLD fibrosis score*)<sup>184</sup>.
2. Calculador de fibrosis 4 (FIB-4, acrónimo en inglés de *fibrosis 4 calculator*)<sup>183</sup>.
3. Fibrosis hepática incrementada (ELF, acrónimo en inglés de *enhanced liver fibrosis*)<sup>181</sup>.
4. Fibrotest<sup>®</sup><sup>182</sup>.
5. La relación AST/plaquetas (APRI, acrónimo en inglés de *AST to platelet ratio index*)<sup>185</sup>.

Diferentes autores han sugerido la realización combinada de pruebas serológicas y elastográficas al inicio de la evaluación de pacientes con EHGNA para establecer la

**Tabla 2** Métodos físicos de medición de la elasticidad del hígado por ultrasonido de acuerdo a Sigrist et al.<sup>179</sup>

Método	Elastografía de transición, unidimensional (1D-TE)	Elastografía con onda de corte puntual (pSWE)	Elastografía con onda de corte bi-dimensional (2D-SWE)
Método elastográfico	Pistón mecánico o vibración controlada	Transductor convexo	Transductor convexo
Método de US	Modo A, fijo	Modo B, ajustable	Modo B, ajustable
Disponibilidad actual a nivel nacional	Amplia	Baja	Muy baja
Unidades de medición	Kilopascales	Metros/segundo	Kilopascales y metros/segundo
Visualización de la zona a evaluar	Limitada	100%	100%
Uso en paciente con ascitis	Imposible	Posible	Posible

**Tabla 3** Sensibilidad (Se) y especificidad (Es) de los métodos elastográficos basados en ultrasonido

Prueba diagnóstica	Autor	Año	n	Valor de corte (kPa)	AUROC	Se (%)	Es (%)
TE	Tapper et al. <sup>180</sup>	2016	164	9.9	0.93	95	77
pSWE/ARFI	Ferraioli et al. <sup>178</sup>	2014	134	7.2	0.95	90	88.6
2D-SWE	Dhyani et al. <sup>177</sup>	2017	277	7.29	0.84	95.4	50.5
MRE	Singh et al. <sup>296</sup>	2015	697	NA	0.93	85	85

2D-SWE: *2D-shear wave elastography*; MRE: magnetic resonance elastography; NA: no aplica, porque los valores son en metros/segundo y no en kilopascales; pSWE/ARFI: *point shear wave elastography* (pSWE) utilizando *acoustic radiation force impulse* (ARFI); TE: *transient elastography*.

ausencia y/o la presencia de fibrosis. En caso de concordancia de ambos estudios se evitaría la realización de una biopsia hepática. Sin embargo, en caso de discrepancia se puede considerar la realización de la biopsia hepática<sup>139,186-189</sup>. En pacientes sin fibrosis o con duda diagnóstica se sugiere vigilancia con pruebas no invasivas para evaluar la progresión de la enfermedad<sup>187,189</sup> (fig. 1).

**38. La biopsia hepática con EHNA se debe clasificar de acuerdo a la gravedad de la inflamación (leve, moderada o severa) y de acuerdo con los sistemas de puntaje validados previamente (NAS y SAF).**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 100%.*

La biopsia hepática es el estándar de oro en el diagnóstico de la EHNA. Permite evaluar un grupo de alteraciones histológicas: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, con y sin esteatohepatitis. En caso de que sea necesaria la biopsia deberá ser evaluada de acuerdo a los esquemas de puntaje previamente validados.

La biopsia hepática distingue a los pacientes con esteatohepatitis de aquellos con «solo» esteatosis (el cual incluye un espectro llamado esteatosis con inflamación)<sup>190</sup>. La EHNA es definida histopatológicamente por la presencia de esteatosis, inflamación (lobulillar y portal) y daño a los hepatocitos (degeneración balonoide). En fases iniciales la degeneración balonoide y la fibrosis inician en la zona 3 (cerca de la vena central/sitio con menor oxigenación). En fases avanzadas, esta degeneración balonoide desaparece<sup>190</sup>.

La escala histológica más usada para la EHNA es la NAS (*non-alcoholic fatty liver disease activity score*). Esta

fue diseñada para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>97</sup>. La escala conocida como SAF (*steatosis, activity, fibrosis*) incluye esteatosis, degeneración balonoide e inflamación lobulillar y fibrosis<sup>191</sup>.

**39. En caso de presentar fibrosis o cirrosis por EHNA deberá hacerse un seguimiento clínico y US hepático cada 6 meses con el fin de detectar CHC en forma oportuna.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B1, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 14.70%.*

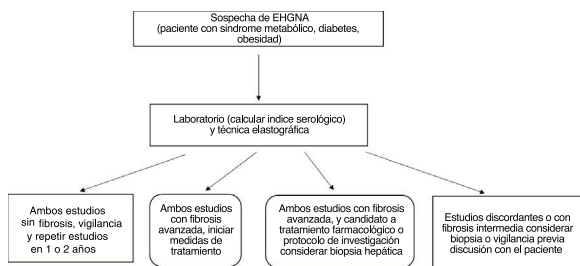
El CHC es la quinta causa de cáncer más prevalente y la segunda en mortalidad<sup>192</sup>. Los nuevos casos de CHC han aumentado debido a la alta prevalencia de EHNA y el SMet. Los enfermos con fibrosis o cirrosis por EHNA tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC. Una tercera parte de los pacientes con cirrosis desarrollarán CHC, y estudios de seguimiento han encontrado que aproximadamente el 1-8% de los pacientes con cirrosis desarrollan CHC por año, por lo que se recomienda el US hepático cada 6 meses<sup>193</sup>. Esto permitirá la detección de estadios tempranos, y de ser así, un tratamiento oportuno como resección, trasplante hepático o ablación que de esta manera resultará en una mayor supervivencia. Por lo tanto, la implementación de este seguimiento para identificar de manera temprana el CHC en estas poblaciones en riesgo contribuirá a disminuir las muertes asociadas al CHC.

## Tratamiento I

*Coordinadora: Dra. Sarai González Huevo*

**Tabla 4** Índices serológicos más estudiados para determinar fibrosis en pacientes con EHGNA

Índice biológico	VARIABLES	Cálculo	Utilidad	Limitaciones
NAS	Edad, IMC, glucosa, plaquetas, albúmina, AST/ALT	naflscore.com	Predice ausencia o presencia de fibrosis, así como mortalidad general y por enfermedad hepática	Valores intermedios en un gran número de pacientes
FIB-4	Edad, ALT, AST, plaquetas	www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculator/fib-4	Desarrollado para pacientes coinfectados HIV/HCV y validado y comparado con otros índices en EHGNA, siendo un marcador discretamente superior a NAS y APRI	Valores intermedios en un gran número de pacientes
Fibrotest	GGT, bilirrubina, haptoglobulina, apolipoproteína A1, alfa 2 macroglobulina	Fórmula patentada, por lo que se requiere pagar una cuota para obtener el resultado	Validada principalmente en población francesa, útil para diagnosticar fibrosis avanzada	Costo, valores intermedios en un gran número de pacientes
ELF	Ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasas, polipéptido amino-terminal de colágeno tipo III	Fórmula compleja y análisis inmunoquímicos no disponibles en nuestro medio	Predice pacientes con fibrosis avanzada	No existe disponibilidad en nuestro medio
APRI	ALT/AST, plaquetas	www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculator/apri	Fácil de calcular, disponible en la mayoría de los casos, útil para identificar fibrosis avanzada	No identifica enfermedad hepática significativa



**Figura 1** Evaluación de pacientes con sospecha de EHGNA para establecer la ausencia y/o la presencia de fibrosis.

*Participantes: Dr. Francisco Sánchez Ávila, LN Sophia Martínez Vázquez, Dr. Jorge Alejandro López Cossio, Dr. Ernesto Márquez Guillén, Dra. Laura Cisneros Garza*

**40. La disminución de peso a través de una dieta y ejercicio es la estrategia terapéutica más efectiva en la EHGNA. Una reducción de peso de al menos el 7% disminuye la actividad histológica, y una de más del 10% disminuye la fibrosis.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 11.76%.*

Diversos metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados señalan que una disminución de peso corporal de al menos el 5% del peso inicial produce cambios en los marcadores bioquímicos de la enfermedad y del SMet, específicamente en la sensibilidad a la insulina, las transaminasas y en el perfil de lípidos<sup>14,194,195</sup>. Una reducción de peso >7% produce cambios histológicos especialmente del grado de esteatosis, la balonización, la inflamación y, por lo tanto, en el puntaje NAS<sup>196-198</sup>. Una reducción del 10% en el peso corporal produce remisión de la esteatohepatitis hasta en el 90% de los pacientes y una reducción de la fibrosis hasta en el 45%<sup>199</sup>.

Se han propuesto y estudiado diversos tipos de dieta para el tratamiento de la EHGNA y se ha observado que el común denominador es la reducción calórica. Algunos estudios y guías de práctica clínica recomiendan una reducción del 25% de la energía habitual que consume una persona<sup>200,201</sup>. La distribución de macronutrientes también es importante, y una dieta baja en hidratos de carbono (50-60%) puede ser benéfica si el paciente tiene datos de resistencia a la insulina o diabetes, y una dieta baja en grasas (20-25%) si el paciente tiene dislipidemia<sup>197,202,203</sup>. Se recomienda también que se eviten los alimentos altos en fructosa, así como los alimentos altos en grasas trans.

**Tabla 5** Fórmulas de predicción para el cálculo del gasto energético validadas para personas con sobrepeso y obesidad<sup>297</sup>

Nombre de la fórmula	Fórmula
Mifflin St. Jeor	Hombre: $10 (\text{peso}) + 6.25 (\text{talla}^a) - 5 (\text{edad}) + 5$ Mujer: $10 (\text{peso}) + 6.25 (\text{talla}^a) - 5 (\text{edad}) - 161$
Valencia	Hombre: 10-30 años: $(13.37 \times \text{peso}) + 747$ 30-60 años: $(13.08 \times \text{peso}) + 693$ > 60 años: $(14.2 \times \text{peso}) + 429$ Mujer: 10-30 años: $(11.02 \times \text{peso}) + 679$ 30-60 años: $(10.92 \times \text{peso}) + 677$ > 60 años: $(10.98 \times \text{peso}) + 520$
Estimación rápida (Carrasco)	Hombre: $17 \text{ kcal} \times \text{kg peso}$ Mujer: $16.2 \text{ kcal} \times \text{kg peso}$
Livingston	Hombre: $293 \times \text{peso}^{0.4330} - (\text{edad} \times 5.92)$ Mujer: $248 \times \text{peso}^{0.4356} - (\text{edad} \times 5.09)$

<sup>a</sup> Talla en centímetros.

**Tabla 6** Fórmula de Wilkens para calcular el peso ajustado (para IMC 26-35 kg/m<sup>2</sup>)

PAj kg:  $[(\text{peso actual} - \text{peso ideal}) \times 0.25] + \text{peso ideal}$   
 Disponible en:  
<http://formulasefelanpe.blogspot.com/2012/07/antropometria.html>

**41. Se recomienda una dieta personalizada implementada por un profesional de la nutriología para contribuir a la pérdida de peso en el tratamiento de la EHNA.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

La cantidad de energía que una persona debe ingerir debe ser individualizada por un profesional de la nutriología<sup>200</sup>. Debe realizarse una evaluación completa del estado nutricional y preferentemente de la composición corporal<sup>201,204</sup>.

El profesional de la nutriología debe considerar el gasto energético, ya sea por composición corporal o por fórmulas de predicción (tabla 5) como las usadas para el tratamiento de la obesidad<sup>205</sup>, en donde al menos se deben proporcionar 16-17 kcal/kg de peso ajustado (tabla 6). Se recomienda la distribución de nutrimentos en la dieta como sigue: 20% proteínas, 30% grasas y 50% hidratos de carbono, y más grasas mono y poliinsaturadas con respecto a las saturadas (10:13:7, respectivamente), menos del 10% de hidratos de carbono simples, preferentemente derivados de frutas<sup>201</sup>, y consumo de fibra dietética de 25-35 g/día, además de agua natural: 2.5 a 3 l/día<sup>206</sup>. Debe reducirse el consumo de bebidas endulzadas, refrescos y productos con alto contenido de fructosa<sup>14,204</sup>. También se recomienda eliminar productos con alto contenido de grasas saturadas, como los alimentos fritos, empanizados y los altamente procesados que contengan grasas trans o grasas saturadas como ingredientes o vehículos para su conservación<sup>14,201</sup>.

**42. El ejercicio disminuye la grasa corporal y con ello la resistencia a la insulina, por lo que se recomienda como parte fundamental del tratamiento de la EHNA.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

El ejercicio, independientemente de la dieta, favorece la disminución de grasa hepática. En diversos estudios se ha visto que promueve la reducción de triglicéridos hepáticos y del tejido adiposo visceral<sup>14,201,204</sup>. La recomendación actual es de 150 a 200 min de ejercicio aeróbico o anaeróbico a la semana, menor a la indicada para el tratamiento de la obesidad. Dicha cantidad es suficiente para reducir la esteatosis, aunque no se han visto modificaciones en la fibrosis. El ejercicio debe ir a la par con otras intervenciones en el estilo de vida. El ejercicio en esa misma cantidad, pero sobre todo de tipo aeróbico, disminuye la resistencia a la insulina<sup>14,59,201</sup>.

**43. La cirugía bariátrica mejora la histopatología en pacientes con obesidad mórbida y EHNA, por lo que puede ser considerada en este tipo de pacientes.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 5.88%.*

Con anterioridad se consideró prematuro que la cirugía bariátrica fuera una opción terapéutica para el tratamiento de la EHNA, debido a que estudios previos tenían muestras muy pequeñas y no fueron diseñados prospectivamente con un programa de biopsias pareadas que permitieran la evaluación de este objetivo<sup>207-209</sup>.

Por lo anterior se llevó a cabo un estudio prospectivo en 109 pacientes con obesidad mórbida y EHNA documentada con biopsia. Los pacientes fueron sometidos a cirugía bariátrica y a biopsias pareadas durante un período de 19 años (1994-2013)<sup>210</sup>. Los pacientes presentaban obesidad mórbida con un IMC mayor a 40 kg/m<sup>2</sup> u obesidad grave (IMC 35-40 kg/m<sup>2</sup>) y comorbilidades asociadas (hipertensión arterial o diabetes por un mínimo de 5 años, refractarios a tratamiento médico). Fueron sometidos a un programa de nutrición y posteriormente a manejo quirúrgico entre 1994 y 2001. Los procedimientos incluyeron bypass biliointestinal o banda gástrica, y a partir de 2001, bypass gástrico en Y de Roux. Las variables evaluadas incluyeron: IMC, peso, presión



**Tabla 7** Cambios en las características clínicas, bioquímicas e histológicas basales al año de cirugía bariátrica

Características	Antes de cirugía	1 año post-cirugía	Valor de p
<b>IMC, media ± DE</b>	49.2 ± 8.2	37.4 ± 6.9	< 0.0001
<b>Características bioquímicas</b>			
<i>Colesterol HDL, mmol/l, media ± DE</i>	1.08 ± 0.27	1.29 ± 0.35	< 0.0001
<i>Colesterol LDL, mmol/l, media ± DE</i>	2.78 ± 0.98	2.67 ± 0.90	0.4
<i>Triglicéridos, mmol/l, mediana (RIQ)</i>	1.63 (1.31-2.54)	1.24 (0.92-1.73)	< 0.0001
<i>Colesterol total, mmol/l</i>	4.81 ± 1.17	4.64 ± 1.06	0.12
<i>ALT, UI/l, media ± DE</i>	52 ± 26	25 ± 19	< 0.0001
<i>GGT UI/l, mediana (RIQ)</i>	51 (34-87)	23 (14-33)	< 0.0001
<i>Glucosa en ayunas, mg/dl, mediana (RIQ)</i>	130 (100-181)	94 (87-113)	< 0.0001
<i>Índice de resistencia a la insulina, media ± DE</i>	3.58 ± 0.50	2.94 ± 0.47	< 0.0001
<b>Características histológicas</b>			
<i>Balonización, n (%)</i>			< 0.0001
0	1 (1.2)	66 (80.5)	
1	51 (62.2)	10 (12.2)	
2	30 (30.6)	6 (7.3)	
<i>Inflamación lobular, n (%)</i>			< 0.0001
0	1 (1.2)	50 (61.0)	
1	60 (73.2)	28 (34.1)	
2	20 (24.4)	3 (3.7)	
3	1 (1.2)	1 (1.2)	
<i>Fibrosis (Kleiner), n (%)</i>			< 0.0001
0	8 (9.9)	26 (32.1)	
1a	10 (12.3)	7 (8.6)	
1b	6 (7.4)	4 (4.9)	
1c	9 (11.1)	13 (16.1)	
2	26 (32.1)	15 (18.5)	
3	19 (23.5)	14 (17.3)	
4	3 (3.7)	2 (2.5)	
<i>Fibrosis (Metavir), n (%)</i>			0.003
0	22 (27.5)	35 (43.8)	
1	32 (40)	26 (32.5)	
2	17 (21.3)	11 (13.7)	
3	6 (7.5)	6 (7.5)	
4	3 (3.7)	2 (2.5)	

ALT: alanina aminotransferasa; DE: desviación estándar; GGT: gamma glutamil transferasa; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; RIQ: rango intercuartil. Modificada de Lassailly et al.<sup>210</sup>.

arterial, ALT, GGT, triglicéridos, colesterol, glucosa e insulina, además de una biopsia hepática al inicio de la cirugía y otra al año posterior a la cirugía.

Evaluaron el grado de esteatosis; la gravedad de la actividad necroinflamatoria con el puntaje de Brunt<sup>211</sup> como leve (grado 1), moderada (grado 2) y grave (grado 3); el puntaje NAS<sup>196</sup>, que incluye esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-3) y degeneración balonoide (0-2) con un rango de 0-8, y el grado de fibrosis de acuerdo a la escala de Kleiner<sup>97</sup> y METAVIR<sup>212</sup>. Al comparar las biopsias se observó que la cirugía bariátrica induce mejoría significativa en todos los componentes de la EHNA (tabla 7).

La EHNA desapareció en el 85% de los pacientes (IC 95%: 75.8-92.2%). Los pacientes tuvieron una reducción significativa en la media del IMC de 49.3 ± 8.2 a 37.4 ± 7 (p < 0.0001) y en los niveles de ALT (52.1 ± 25.7 UI/l a 25.1 ± 20 UI/l,

p < 0.0001). La media de los niveles de GGT se redujo de 51 UI/l a 23 UI/l (p < 0.0001) y la media de la glucosa en ayuno (130 mg/dl, rango 100-181) disminuyó a 94 mg/dl (rango 87-113) con valores significativos (p < 0.0001). Finalmente, la resistencia a la insulina también disminuyó de 3.58 ± 0.50 a 2.94 ± 0.47 (p < 0.0001). El mayor porcentaje de mejoría se observó en los pacientes con EHNA leve comparado con aquellos con EHNA moderada a grave (94.2 vs 70%, p = 0.007). El puntaje NAS mejoró de una mediana basal de 5 (4-5) a 1 (1-2) (p < 0.0001). La esteatosis disminuyó del 60 al 10%; la balonización disminuyó un 84.2% (n = 69 pacientes, IC 95%: 74.4-91.3%) y la inflamación lobular un 67.1% (n = 55 pacientes, IC 95%: 55.8-71%). Se observó mejoría en el grado de fibrosis evaluada tanto con los puntajes de Kleiner como de METAVIR (p < 0.0001 y p < 0.003, respectivamente). Por puntaje de METAVIR la fibrosis disminuyó

un 33.8% (IC 95%: 23.6-45.2) en el total de los casos y un 46.6% (IC 95%: 33.3-60.1) de los casos cuando el METAVIR tenía fibrosis > 1. Hubo concordancia con el puntaje de Kleiner, con mejoría en la fibrosis en el 46.3% de la población total (IC 95%: 35.8-55.8) y en el 51.4% (IC 95%: 39.3-63.4) de los pacientes con fibrosis basal > 1. Cuando se compararon la banda gástrica y el bypass gástrico se observó que la EHNA persistente fue más frecuente en el grupo tratado con banda gástrica (30.4 vs 7.6%,  $p=0.015$ )

Se concluyó que la cirugía bariátrica induce la desaparición de la EHNA en cerca del 85% de los pacientes y mejora sus condiciones clínicas, bioquímicas e histológicas. Debe ser considerada una opción en un grupo selecto de pacientes con obesidad mórbida con EHNA que no responden a modificaciones del estilo de vida.

#### **44. Actualmente no existe una terapia farmacológica efectiva y segura para el manejo de la EHNA. Las opciones disponibles son de utilidad en contextos específicos.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE C1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 82.35%; parcialmente de acuerdo, 11.76%; incierto, 2.94%; parcialmente en desacuerdo, 2.94%.*

La EHNA es una enfermedad heterogénea con una fisiopatología compleja. Esta complejidad ha dificultado encontrar un solo agente que sea eficaz y seguro para la mayoría de los pacientes<sup>213</sup>. A lo anterior se suma la dificultad para la inclusión de sujetos (muchos de ellos asintomáticos) en los ensayos clínicos, ya que involucra la realización de biopsias hepáticas seriadas y la consecuente demostración de una mejoría histológica<sup>214,215</sup>. Por otro lado, los diseños de los protocolos de investigación para cada fármaco difieren en la población evaluada, lo que complica su aplicabilidad en forma generalizada. Los resultados prometedores obtenidos en los estudios iniciales con varios agentes no fueron confirmados al compararlos posteriormente contra placebo. Si bien es cierto que dos opciones terapéuticas (vitamina E y pioglitazona) se recomiendan en las guías de manejo internacionales<sup>14,135</sup>, los beneficios histológicos se obtienen solo en aproximadamente el 50% de los tratados a mediano y largo plazo<sup>216-220</sup> y ninguno de ellos ha sido aprobado por las principales agencias regulatorias<sup>215</sup>. Además, hay preocupación relacionada con la seguridad a largo plazo de estos medicamentos<sup>135</sup>. Por lo anterior, el uso de estos fármacos debe limitarse a los pacientes con riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada y solamente en escenarios muy específicos.

#### **45. En la actualidad el tratamiento farmacológico se reserva para pacientes con EHNA con evidencia de fibrosis ( $F \geq 2$ ) o en los que tienen un mayor riesgo de progresión (DM2, SMet, aumento persistente de ALT).**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 11.76%; parcialmente en desacuerdo, 2.94%.*

Los avances en el manejo farmacológico de la EHNA han ocurrido con lentitud. Se han evaluado múltiples opciones terapéuticas dirigidas a los diversos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad con el objetivo de prevenir complicaciones como la cirrosis y el CHC; sin embargo, la evidencia sobre una terapia farmacológica efectiva es

escasa. Actualmente ningún fármaco se considera terapia estándar en la EHNA. Solo algunos fármacos son de utilidad en contextos específicos, tales como antidiabéticos e hipolipemiantes en caso de coexistencia de estos componentes del SMet con la EHNA.

El mayor predictor de morbimortalidad en la EHNA es la fibrosis. Los pacientes sin inflamación o fibrosis tienen un buen pronóstico, en tanto que los sujetos con inflamación y fibrosis  $F \geq 2$  tienen un mayor riesgo de progresión y son quienes más pueden beneficiarse de las estrategias farmacológicas potencialmente efectivas.

El tratamiento farmacológico se debe enfocar en la enfermedad hepática y las alteraciones metabólicas asociadas como DM2, obesidad y dislipidemia; estas comorbilidades confieren un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Idealmente, el fármaco debe reducir la inflamación hepática, el daño hepatocelular, corregir la resistencia a la insulina y tener efectos antifibróticos<sup>214,221,222</sup>.

#### **46. El uso prolongado de pioglitazona en la EHNA ha demostrado una disminución de la actividad inflamatoria y posiblemente de la fibrosis. Deben considerarse los efectos secundarios relacionados con el fármaco.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 88.23%; parcialmente de acuerdo, 8.82%; incierto, 2.94%.*

La pioglitazona se utiliza en el tratamiento de la DM2. Pertenece al grupo de las tiazolidinedionas y tiene un efecto sensibilizador de la insulina, además de mejorar el metabolismo de los lípidos.

En la EHNA, el estudio de prueba de concepto incluyó 55 pacientes con EHNA y prediabetes o DM2, los cuales fueron aleatorizados a recibir pioglitazona (45 mg/día) o placebo por 6 meses. En el grupo con pioglitazona se observó una mejoría estadísticamente significativa en la resistencia a la insulina y una disminución de las transaminasas; a nivel histológico se asoció con disminución de la esteatosis, de la degeneración balonoide y de la inflamación, observándose reducción de la necroinflamación (85 vs 38%,  $p=0.001$ ). En cuanto a la fibrosis, solo mostró una tendencia a la mejoría ( $p=0.08$ )<sup>218</sup>.

Otro estudio incluyó 101 pacientes con EHNA y prediabetes o DM2, todos con una dieta hipocalórica; fueron aleatorizados a pioglitazona (45 mg/día) o placebo por 18 meses, seguidos de una fase abierta por otros 18 meses con pioglitazona. El objetivo primario fue la reducción de al menos 2 puntos en el puntaje de NAS en dos categorías histológicas sin empeoramiento de la fibrosis. De los pacientes que recibieron pioglitazona, el 58% lograron el objetivo primario (diferencia del 41%; IC 95%: 23-59%) y el 51% tuvo una resolución de la EHNA, así como una mejoría en la fibrosis ( $p=0.039$ ). La tasa de efectos adversos no fue diferente entre grupos, aunque hubo una mayor ganancia de peso con pioglitazona (2.5 kg vs placebo)<sup>219</sup>.

La pioglitazona también ha sido estudiada en pacientes con EHNA sin diabetes. En un estudio de 74 pacientes con EHNA sin diabetes, aleatorizados a pioglitazona (30 mg/día) o placebo por 12 meses, la terapia con pioglitazona disminuyó significativamente la fibrosis y el daño hepatocelular<sup>217</sup>. En el estudio PIVENS, que incluyó 247 pacientes con EHNA sin diabetes aleatorizados a recibir pioglitazona (30 mg/día) o vitamina E (800 UI/día) o placebo por

24 meses, el objetivo primario fue la mejoría histológica, definida como reducción del NAS de 2 o más puntos, con al menos 1 punto de mejoría en la balonización y mejoría de 1 punto tanto en la inflamación lobular o esteatosis y sin incremento en la fibrosis. El objetivo primario se alcanzó en el 19% del grupo placebo en comparación con el 34% del grupo de pioglitazona ( $p=0.04$ ) y el 43% en el grupo de vitamina E ( $p=0.001$  vs placebo). Aunque la pioglitazona no logró el objetivo primario, la resolución de la EHNA se logró en un porcentaje significativamente mayor en los que recibieron pioglitazona vs placebo (47 vs 21%,  $p < 0.001$ )<sup>220</sup>.

La pioglitazona es bien tolerada y el aumento de peso es el efecto secundario más frecuente. Está en controversia una supuesta asociación con cáncer de vejiga. Resultados en algunas poblaciones sugieren que la pioglitazona sí incrementa dicho riesgo<sup>223</sup>, mientras que en una cohorte con seguimiento de 193,099 personas no se confirmó el riesgo<sup>224</sup>. Por otro lado, las tiazolidinedionas pueden promover la pérdida ósea y se asocian a fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas<sup>225</sup>.

**47. La vitamina E puede utilizarse en pacientes con EHNA sin diabetes ni cirrosis. Deben considerarse los efectos secundarios relacionados.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 82.35%; parcialmente de acuerdo, 14.70%; incierto, 2.94%.*

La vitamina E reduce el estrés oxidativo, el cual es un reconocido mecanismo fisiopatológico en la EHNA<sup>226</sup>. Varios estudios han mostrado mejoría en la esteatosis e inflamación; sin embargo, otros han arrojado conclusiones contradictorias. Esto posiblemente se debe a que se han utilizadas diferentes dosis y presentaciones; además, la diversidad metodológica y los criterios de inclusión hacen difícil la comparación de resultados en los distintos ensayos.

El mayor de los estudios realizados es el ya referido PIVENS<sup>220</sup> en pacientes sin diabetes mellitus y con EHNA confirmada por biopsia; en él se observó una mejoría de esteatosis, inflamación y degeneración balonoide con una dosis de 800 UI/día vs placebo (43 y 19%) durante 96 semanas; no se observó mejoría en la fibrosis.

En niños, el estudio TONIC<sup>216</sup> utilizó una dosis de 800 UI/día vs placebo, sin efecto en nivel de aminotransferasas, esteatosis o inflamación, solo mejoría en la balonización.

Una preocupación que surge con el uso prolongado de vitamina E proviene de un metaanálisis que relaciona un aumento de la mortalidad por cualquier causa con una dosis  $> 400$  UI<sup>220</sup>; sin embargo, otros estudios no lo han confirmado<sup>227</sup>. Otro estudio controlado aleatorizado evidenció un incremento en el riesgo de cáncer de próstata en sujetos sanos (1.6 por 1,000 personas-año)<sup>228</sup> y de evento cerebrovascular hemorrágico<sup>229</sup>. Se puede resumir que el uso de vitamina E está asociado a una disminución en los niveles de aminotransferasas en sujetos con EHNA, y sus efectos a largo plazo como prevención de cirrosis y sobrevida aún no han sido evaluados.

**48. El ácido ursodesoxicólico, la metformina y los ácidos grasos omega-3 no se recomiendan para el tratamiento en EHNA.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 85.29%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 5.88%; parcialmente en desacuerdo, 2.94%.*

El ácido ursodesoxicólico ha sido investigado como tratamiento para la EHNA en diversos estudios<sup>230-234</sup>. Un estudio piloto con 40 pacientes demostró un beneficio potencial; sin embargo, estudios posteriores controlados, aleatorizados y prospectivos no lo han confirmado.

La metformina<sup>235-237</sup> reduce los niveles de glucosa en sangre, disminuye la gluconeogénesis hepática, aumenta la captación de glucosa en el músculo y la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo. Sin embargo, los estudios con metformina realizados en pacientes con EHNA no han arrojado resultados favorables. Un metaanálisis con tres ensayos aleatorizados controlados con placebo no mostró mejoría en aminotransferasas o histología hepática en un periodo de 6-12 meses, independientemente de la presencia de diabetes mellitus.

Los ácidos grasos omega-3 se han estudiado en modelos animales y humanos<sup>238-244</sup>. Inicialmente se encontró evidencia que sugería que reducían la grasa hepática; sin embargo, dos ensayos clínicos controlados no demostraron evidencia suficiente para documentar el beneficio con su uso en EHNA o EHNA.

## Tratamiento II

*Coordinador: Dr. Ignacio García Juárez*

*Participantes: Dra. Rosalba Moreno Alcantar, Dra. Judith Flores Calderón, Dr. Gonzalo Torres Villalobos, Dr. Aldo Torre Delgadillo*

**49. Algunos fármacos emergentes, como ácido obetecólico, cenicriviroc, elafibránor, liraglutide y selonsertib, se encuentran actualmente en investigación y han mostrado resultados favorables en inflamación y fibrosis. En un futuro pueden ser una opción de tratamiento en pacientes seleccionados.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 82.35%; parcialmente de acuerdo, 14.70%; incierto, 2.94%.*

La patogénesis de la EHNA es compleja y con múltiples vías metabólicas. Es por eso que a la fecha no ha sido posible establecer un tratamiento estándar para esta enfermedad<sup>245</sup>. Hasta ahora la mayoría de las intervenciones para EHNA se han enfocado en controlar las comorbilidades metabólicas asociadas<sup>246</sup>. Uno de los principales problemas es la larga duración para que los desenlaces clínicos sean visibles, razón por la cual los cambios a corto plazo en la histología han sido aceptados como una alternativa para evaluar la respuesta terapéutica<sup>247</sup>. Estos incluyen la resolución de la esteatohepatitis, la disminución en la actividad de la enfermedad y/o la mejora en el estadio de la fibrosis<sup>14,245,247</sup>. Por lo anterior se recomienda que los tratamientos farmacológicos se limiten a pacientes con una enfermedad hepática progresiva, es decir, esteatohepatitis y/o fibrosis<sup>246</sup>.

En el grupo de los agonistas del receptor farnesoide X (FXR) tenemos al ácido obetecólico (OCA), el cual es un derivado semisintético del ácido quenodeoxicólico (un potente activador de FXR)<sup>14,245,247,248</sup>.

En el estudio FLINT (fase 2) se comparó OCA a dosis de 25 mg/día con placebo en pacientes con EHNA sin cirrosis por 72 semanas<sup>249</sup>. El desenlace primario fue la mejoría histológica, sin empeorar la fibrosis desde la medición basal al final de tratamiento<sup>249</sup>. Un análisis interino planificado demostró que el OCA fue superior a placebo ( $p=0.0024$ ), por lo que no se realizaron biopsias al final de tratamiento y se cumplió el criterio para la finalización temprana del tratamiento en 64 pacientes<sup>247</sup>. La mejoría histológica se obtuvo en el 45% ( $n=50/110$ ) vs el 21% ( $n=23/109$ ) en los que recibieron placebo (RR 1.9; IC 95%: 1.3-2.8;  $p=0.0002$ ). El efecto adverso más significativo fue prurito en el 23% ( $n=33/141$ ) con el OCA vs el 6% ( $n=9/142$ ) en placebo<sup>249</sup>. Otro efecto a considerar es un incremento en la LDL y una baja en la HDL, hallazgos que aún no se han asociado a un significado clínico. Actualmente, dos estudios: REGENERATE (NCT02548351) y REVERSE (NCT03439254) (fase 3) buscan la mejoría en fibrosis en por lo menos un estadio<sup>250,251</sup>.

Elafibranor (GFT-505) es un agonista del receptor de peroxisoma-proliferador-activador alfa y delta (PPAR $\alpha\delta$ ) que mejora la sensibilidad a la insulina, la homeostasis de glucosa y el metabolismo de lípidos, además de reducir la inflamación<sup>252</sup>. En el estudio GOLDEN-505 un total de 276 pacientes con EHNA sin cirrosis fueron asignados a 80 o 120 mg de elafibranor o placebo por 52 semanas. Se buscó la mejoría en la EHNA, sin empeorar la fibrosis. El desenlace primario se consiguió en el 23% de los pacientes en el grupo de 80 mg/día, en el 21% del grupo de 120 mg/día y en el 17% del grupo placebo<sup>247,252</sup>. En un análisis posterior se demostró que la reversión de la EHNA llegó a un desenlace significativo en aquellos con un NAS basal de 4 o más para el grupo de 120 mg<sup>247,252</sup>. En este mismo grupo hubo una reducción significativa en el estadio de fibrosis y una mejoría en las enzimas hepáticas, lípidos, homeostasis de glucosa y marcadores sistémicos de inflamación. Entre los efectos adversos solo hubo un incremento transitorio en la creatinina sérica ( $4.31 \pm 1.19 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.001$ )<sup>252</sup>.

Cenicriviroc (CVR) antagoniza los receptores 2 y 5 de la quimiocina CC. En modelos animales y estudios fase 2 en humanos ha mostrado una interesante actividad antiinflamatoria y antifibrótica<sup>247,253,254</sup>. En el estudio CENTAUR se incluyeron 289 pacientes con EHNA sin cirrosis y un NAS  $> 4$ ; se administró CVR 150 mg/día, cambio de placebo a CVR, o solo placebo. Al primer año se evaluó la mejoría en inflamación sin empeorar la fibrosis, y al segundo se evaluó la resolución completa de la EHNA sin empeorar la fibrosis<sup>253</sup>. Los resultados finales mostraron mejoría en fibrosis pero no demostraron cambios en la esteatosis o en la degeneración balonoide<sup>247</sup>.

Otro grupo de fármacos son las drogas antidiabéticas que actúan en el antagonista del receptor de péptido de glucagón tipo 1 (GLP-1Ras) como liraglutide (LI)<sup>247</sup>. Este fármaco se ha estudiado tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos y se ha comparado con intervenciones como ejercicio. Los resultados iniciales mostraron un buen efecto en pacientes con EHNA, con buenos rangos de seguridad y tolerancia<sup>254-256</sup>. En el estudio Lira-NAFLD<sup>255</sup> se utilizó una dosis de 1.2 mg/día durante 6 meses en 80 pacientes con diabetes mal controlada. En el análisis de 68 pacientes hubo una reducción de la hemoglobina glucosilada (9.8 a 7.3%), una reducción de peso (de 99.5 a 95.9 kg), del IMC, de la

grasa visceral y de marcadores serológicos. En el caso de la grasa hepática se observó una reducción del  $17.3\% \pm 10.9$  al  $11.9\% \pm 9.3$  ( $p < 0.0001$ ).

Se esperan resultados del estudio CGH-LiNASH (NCT02654665) comparando LI vs cirugía bariátrica<sup>257</sup>.

Selonsertib (SEL) es un inhibidor de la quinasa-1 que señala la apoptosis (ASK-1), la cual es clave en la activación de la inflamación asociada a estrés<sup>247,258</sup>. En modelos murinos, al inhibir ASK-1 mejoraron parámetros metabólicos y fibrosis asociados a la EHNA<sup>258</sup>. En humanos se evaluó el uso de SEL con y sin simtuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la molécula lisil 2 tipo oxidasa (LOXL2)). SEL 18 mg por 24 semanas redujo en  $\geq 1$  el estadio de fibrosis en el 43% de pacientes ( $n=13/30$ ) y en el 30% en el grupo de 6 mg ( $n=8/27$ )<sup>258</sup>. La mejoría se evaluó por biopsia, RM y marcadores serológicos de apoptosis.

**50. Medicamentos como silimarina, silibina, fosfatidilcolina, pirfenidona, ademetonina y probióticos, entre otros, han mostrado algunos resultados alentadores en estudios preliminares; sin embargo, por ahora no hay evidencia sólida de su utilidad clínica, por lo que se requieren ensayos clínicos controlados con mejoría histológica que sustente su recomendación.**

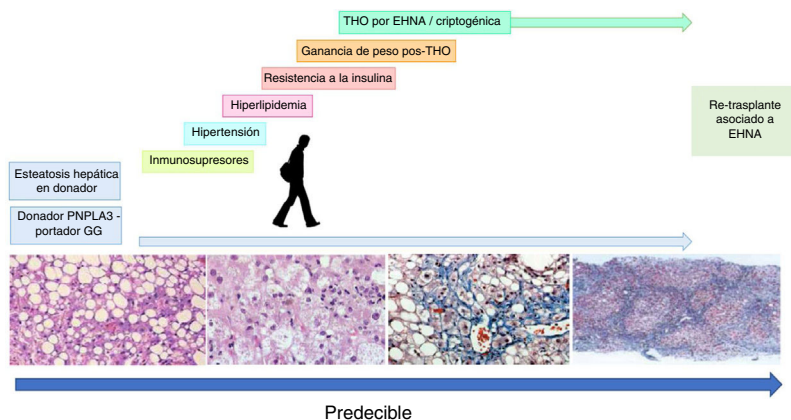
*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B2, débil a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 79.41%; parcialmente de acuerdo, 14.70% incierto, 5.88%.*

La silimarina (SIL) es un extracto flavonoide del cardo mariano que pertenece a la familia Asteraceae/Compositae. Posee cuatro isómeros (silibina, isosilibina, silidianina y silicristina) y se le atribuyen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antifibróticos<sup>259</sup>. Se ha evaluado como monoterapia y asociada a otros suplementos<sup>259,260</sup>.

Un estudio multicéntrico evaluó la SIL a dosis de 700 mg por 48 semanas de tratamiento contra placebo ( $n=99$  pacientes). No hubo una mejoría en el NAS con respecto al grupo placebo, aunque por biopsia se observó una mejoría en el grado de fibrosis en el grupo de SIL ( $p=0.023$ )<sup>261</sup>. Aún se requieren estudios con un número mayor de pacientes. En un metaanálisis que involucró 8 ensayos clínicos controlados ( $n=587$ ) se observó que la SIL produce un cambio en los valores de transaminasas, pero no se reportó un cambio en fibrosis o mortalidad<sup>262</sup>.

El estrés oxidativo inducido por los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina son fundamentales para la generación y la perpetuación del daño en EHNA<sup>263</sup>, y es por eso que las terapias antioxidantes representan una opción razonable preventiva y terapéutica<sup>263-265</sup>. El efecto antioxidante del complejo silibina, fosfatidilcolina y ácido alfa lipoico, dada su mejor biodisponibilidad, mejora la tasa de glutatión reducido sobre el oxidado, favorece la función mitocondrial, evita la formación de radicales libres y la activación de mecanismos apoptóticos y fibrogénicos<sup>264,266,267</sup>. Esto ha sido demostrado en algunos estudios *in vitro*<sup>263</sup>, en estudios experimentales<sup>263,265</sup> y en ensayos clínicos<sup>264,265,268,269</sup> que sugieren que el complejo puede mejorar la histología, los marcadores de fibrosis (TGF- $\beta$  y MMP-2) y el perfil metabólico<sup>266,267,269</sup>, sobre todo en pacientes con DM2 e intolerancia a hidratos de carbono. Consideramos que se requieren más ensayos clínicos que confirmen estos resultados<sup>270,271</sup>.



**Figura 2** Factores asociados a recurrencia de EHNA o EHNA *de novo*.

La pirfenidona (PFD) se ha usado en el tratamiento de la fibrosis pulmonar<sup>272</sup>, aunque su mecanismo de acción no es claro. Hay algunos reportes de su uso en pacientes con virus de hepatitis C (VHC) con una disminución de la esteatosis en el 61% de los pacientes y una disminución de niveles de IL-6, TGF- $\beta$ 1 y TNF- $\alpha$ . Al igual que los anteriores, se requieren más estudios que confirmen estos hallazgos<sup>273</sup>.

La S-adenosil metionina es un donador de metilos y es sintetizado de la metionina y ATP por una reacción catalizada por la metionina adenosiltransferasa (MAT)<sup>274</sup>. En modelos murinos a dosis elevadas no se ha observado el beneficio esperado<sup>274,275</sup>.

Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que se han utilizado en algunas enfermedades. Pueden mejorar el sistema microecológico intestinal implicado en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la EHGNA<sup>276,277</sup>. Entre los mecanismos propuestos se encuentra una inhibición de TNF- $\alpha$  y la mejora en la adiponectina, lo que cambiaría la regulación en la glucosa sanguínea, el metabolismo de lípidos, así como una modulación en la microbiota, la permeabilidad intestinal y la respuesta inflamatoria<sup>278,279</sup>. En un metaanálisis de 7 estudios con una duración de 2 a 7 meses de tratamiento se observó una reducción en IMC, en ALT, en AST, en HOMA-IR y en el grado de esteatosis por US, aunque hay que reconocer que existe una gran heterogeneidad entre ellos<sup>278</sup>. Tienen ventajas que hay que reconocer: bajo costo, amplia disponibilidad y la ausencia de efectos adversos serios<sup>278</sup>.

**51. La cirrosis hepática asociada a la EHGNA es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en el mundo.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 94.11%; parcialmente de acuerdo, 2.94%; incierto, 2.94%.*

Durante los años ochenta y noventa se consideraba a la EHGNA como una causa poco frecuente de trasplante hepático ortotópico (THO)<sup>280</sup>; sin embargo, en los últimos años se ha convertido en la causa más común de CHC y la segunda más común para THO<sup>14,247,281</sup>. Del año 2000 al 2014, los pacientes en lista de espera por EHGNA aumentaron en 410%<sup>282</sup>. Se estima que para el año 2030 la cirrosis se incrementará en un 168% y la incidencia de CHC en un 137%<sup>280,283</sup>.

En 2013 la EHNA se convirtió en la segunda etiología más frecuente de THO en Estados Unidos (por encima del alcohol). De 63,061 adultos con THO, el 18.25% (n = 8,266) estuvieron asociados a hígado graso<sup>284</sup>; la incidencia anual se ha estimado en el 14%<sup>285</sup>. Con los nuevos tratamientos para VHC y las altas tasas de curación se estima que los THO por esta etiología van en decremento<sup>280,283</sup>, lo que en pocos años convertirá a la EHGNA en la principal indicación para THO.

Los pacientes con THO asociado a EHGNA tienden a ser mayores, con IMC más alto y con más comorbilidades como DM2 e hipertensión<sup>280</sup>. Esto incrementa la tasa de mortalidad en la lista de espera y obliga a una selección más cuidadosa de casos<sup>286</sup>.

**52. Los factores de riesgo para la recurrencia o la EHGNA de novo en los trasplantados de hígado son semejantes a los que operan antes del trasplante.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 91.17%; parcialmente de acuerdo, 5.88%; incierto, 2.94%.*

Entre los factores de riesgo de recurrencia que se encuentran presentes desde el pre-trasplante están la obesidad (hasta el 30% de los candidatos a THO), la edad, la hipertensión arterial (prevalencia 10-15%), la DM2, la enfermedad renal y la arteriopatía periférica, entre otros. Al analizar los factores asociados a la recurrencia de EHGNA en postrasplantados, estos son exactamente los mismos<sup>283</sup> (fig. 2).

Otros factores descritos en la recurrencia de la EHGNA son la presencia del alelo PNPLA3 c44G (en el donador [genotipo G]: OR 1.62)<sup>287</sup> y los inmunosupresores, como los inhibidores de calcineurina, por mayores complicaciones metabólicas<sup>283,288</sup>. Los esteroides se asocian a mayor resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, y los medicamentos diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) aumentan la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia<sup>283</sup>.

En EHNA *de novo* con progresión de EHGNA a EHNA es poco común. Se produce en el 5 al 8% y se asocia con mayor frecuencia a Smet<sup>284</sup>.

**53. La recurrencia de la EHGNA después del trasplante hepático incrementa el riesgo de desarrollo de fibrosis y cirrosis a 5 años.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE B1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 97.05%; parcialmente de acuerdo, 2.94%.*

Los desenlaces posteriores al trasplante generalmente son buenos, similares a otras etiologías a 1, 3 y 5 años, con una supervivencia del 88, del 82 y del 77%, respectivamente<sup>283</sup>. La recurrencia a 5 años de la EHGNA no se asocia a mortalidad o pérdida del injerto<sup>289</sup>. La esteatosis mayor de grado 2 (34-66% por biopsia) se puede observar hasta en un 60% de los receptores al segundo año del trasplante. De estos, del 20 al 50% progresan a inflamación, superior a otras indicaciones del trasplante no EHGNA<sup>290</sup>. La EHNA con fibrosis progresiva con formación de fibrosis septal en puente o cirrosis (METAVIR  $\geq 2$ ) ocurre en el 5% de los receptores al quinto año del trasplante<sup>291,292</sup>. Un estudio reciente reportó una mayor incidencia de fibrosis avanzada (>27%), aunque el tamaño de la muestra fue pequeño con sesgo de selección<sup>290</sup>. Dado el incremento en la prevalencia, la posibilidad de un re-trasplante asociado a esta etiología está presente; sin embargo, la experiencia es limitada<sup>289</sup>. La supervivencia para re-THO por EHNA a 1 y 5 años es del 65 y del 52%, respectivamente.

**54. La principal causa de muerte en pacientes trasplantados por EHGNA son las enfermedades cardiovasculares.**

*Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación: GRADE A1, fuerte a favor del enunciado.*

*Nivel de acuerdo: totalmente de acuerdo, 100%.*

La causa de morbilidad en el trasplante hepático no es por complicaciones del injerto; en general, es por complicaciones cardiovasculares.

Después del trasplante pueden ocurrir complicaciones metabólicas como SMet (50%), hipertensión (60-70%) e hiperlipidemia (50-70%)<sup>280,283,288</sup>. En algunas series se ha reportado un incremento del IMC de 24.8 a 28.1 kg/m<sup>2</sup> en un lapso de dos años<sup>283</sup>. Por lo tanto, los pacientes con EHNA tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 postrasplante. La inmunosupresión contribuye al desarrollo de estas alteraciones metabólicas; además, la edad del receptor es un riesgo de aterosclerosis<sup>283</sup>. Estas alteraciones metabólicas son un factor importante para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Numerosos estudios demuestran una mayor morbilidad después del trasplante a 5 años que va del 13.5% hasta el 32%, dependiendo de la serie analizada<sup>293-295</sup>.

## Financiación

Para la realización de la votación presencial de este Consenso se contó con el apoyo logístico y el financiamiento del Laboratorio MEDIX.

## Conflicto de intereses

Dr. René Male Velázquez: conferencista e integrante del Advisory Board de Abbvie, MSD, y conferencista de Gilead, asesor de los Laboratorios Bayer, Bristol, Falk y Roche.

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez: miembro del consejo asesor de Asofarma, ponente para Mayoly-Spindler, Asofarma y Chinoín.

Dra. María Saraí González Huevo: ponente de Bayer, Janssen, Abbvie, Roche, Falk, Asofarma, Ferring y Gilead.

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila: ha participado en investigaciones para Abbvie Farmacéuticos, Gilead Sciences y Galmed Pharmaceuticals y ponente de Bayer,

Dra. Laura Cisneros Garza: consejero y asesor para Bayer, Abbvie, Roche, Bristol y Falk.

El resto de los participantes no declararon conflicto de intereses.

## Referencias

1. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med.* 2018;33:64-74, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2017.343>.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62:S47-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
3. Bosques Padilla F, Aguirre García J, Kershenobich Stalnikowitz D, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;72:129-33.
4. Uscanga Domínguez L, Bielsa Fernández MV, Huerta Iga F, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73:126-8.
5. Nogueira de Rojas JR, Dehesa Violante M, González Huevo S, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73:134-6.
6. Fink A, Koseoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984;74:979-83.
7. Oñate Ocaña LF, Ochoa Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Cir.* 2009;77:417-9.
8. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, et al. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47:48-55.
9. Bedossa P. Histological assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1348-55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4062-0>.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142:1592-609, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.001>.
11. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9:715-32, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>.
12. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015;7:1450-9, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i11.1450>.
13. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35:221-35, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562943>.
14. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
15. European Association for Study of Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical

- Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237–364, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
16. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatol Res.* 2015;45:20–8, <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12333>.
  17. Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:474–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.028>.
  18. Cusi K. Nonalcoholic steatohepatitis in nonobese patients: Not so different after all. *Hepatology.* 2017;65:4–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28839>.
  19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73–84, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>.
  20. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290347>.
  21. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology.* 2000;32:689–92, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2000.17894>.
  22. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:797–801, <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2001.24644>.
  23. Mendez Sanchez N, Aguilar Ramirez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol.* 2004;3:30–3.
  24. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: An analysis of national health and nutrition examination survey Data. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:581–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.5>.
  25. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134–40.
  26. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:325–34, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.476>.
  27. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62:1723–30, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28123>.
  28. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49:851–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22734>.
  29. Piscaglia F, Svegliati Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016;63:827–38, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28368>.
  30. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:81–4, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13299>.
  31. Lizardi Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez Tapia NC, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71:453–9.
  32. Muñoz Martínez SG, Flores A, González Torre A, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad por hígado graso en población mexicana. Sesión de carteles presentada en Semana Nacional de Gastroenterología. 2017:17–21. Puebla, México.
  33. Yu SJ, Kim W, Kim D, et al. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e2159, [10.1097/md.0000000000002159](http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000002159).
  34. Chavez Tapia NC, Tellez Avila FI, Barrientos Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007340.pub2>. Cd007340.
  35. Rodriguez Hernandez H, Cervantes Huerta M, Gonzalez JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. *Ann Hepatol.* 2010;9:144–9.
  36. Bernal Reyes R, Saenz Labra A, Bernardo Escudero R. [Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis. Comparative study with diabetic patients]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2000;65:58–62.
  37. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67:1265–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>.
  38. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatology.* 2018;68:764–72.
  39. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology.* 2015;62:773–83, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27869>.
  40. Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Association with the severity of liver disease. *J Hepatol.* 2015;62:928–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.030>.
  41. Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013;57:1357–65, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26156>.
  42. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67:1726–36, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29546>.
  43. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, et al. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2183–91, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.506375>.
  44. Van Meer S, van Erpecum KJ, Sprengers D, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: Results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:352–9, <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000000527>.
  45. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016;10:632–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-015-9679-0>.
  46. Lallukka S, Yki Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:385–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.006>.
  47. Adams LA, Waters OR, Knudman MW, et al. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:861–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.67>.
  48. Tokita Y, Maejima Y, Shimomura K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged

- Japanese men and women. *Intern Med.* 2017;56:763–71, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7115>.
49. Ming J, Xu S, Gao B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease predicts type 2 diabetes mellitus, but not prediabetes, in Xi'an, China: A five-year cohort study. *Liver Int.* 2015;35:2401–7, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12851>.
  50. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E697–703, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00017.2006>.
  51. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009;58:1538–44, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.171280>.
  52. Cioffi CE, Welsh JA, Cleeton RL, et al. Natural history of NAFLD diagnosed in childhood: A single-center study. *Children (Basel).* 2017;4:34, <http://dx.doi.org/10.3390/children4050034>.
  53. Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20:325–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.003>.
  54. Golabi P, Locklear CT, Austin P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6318–27, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i27.6318>.
  55. Brouwers B, Hesselink MK, Schrauwen P, et al. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia.* 2016;59:2068–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4037-x>.
  56. Brouwers B, Schrauwen Hinderling VB, Jelenik T, et al. Exercise training reduces intrahepatic lipid content in people with and people without nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314:E165–73, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00266.2017>.
  57. Guo R, Liang EC, So KF, et al. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14:139–44.
  58. Winn NC, Liu Y, Rector RS, et al. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity — A randomized trial. *Metabolism.* 2018;78:128–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.012>.
  59. Zhang HJ, He J, Pan LL, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1074–82, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3202>.
  60. Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:284–9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12809>.
  61. Smart NA, King N, McFarlane JR, et al. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52:834–43, <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-096197>.
  62. Bril F, Barb D, Portillo Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017;65:1132–44, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28985>.
  63. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713–23, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26672>.
  64. Cheng Y, Zhang K, Chen Y, et al. Associations between dietary nutrient intakes and hepatic lipid contents in NAFLD patients quantified by (1)H-MRS and dual-echo MRI. *Nutrients.* 2016;8:527, <http://dx.doi.org/10.3390/nu8090527>.
  65. Ma L, Tsatsos NG, Towle HC. Direct role of ChREBP Mlx in regulating hepatic glucose-responsive genes. *J Biol Chem.* 2005;280:12019–27, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413063200>.
  66. Mock K, Lateef S, Benedito VA. High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *J Nutr Biochem.* 2017;39:32–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.010>.
  67. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68:1063–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>.
  68. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1282–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>.
  69. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, et al. Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes. *Gastroenterology.* 2017;152, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.007>, 571.e8–585.e8.
  70. Haghghatdoost F, Salehi Abargouei A, Surkan PJ. The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Res Med Sci.* 2016;21:53, <http://dx.doi.org/10.4103/1735-1995.187269>.
  71. Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and microinflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: A randomized control trial. *Endocr J.* 2017;64:269–81, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0449>.
  72. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One.* 2016;11:e0151511, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>.
  73. Lee YH, Kim JH, Kim SR, et al. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: Its efficacy and predictive factors related to responsiveness. *J Korean Med Sci.* 2017;32:60–9, <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.60>.
  74. Ohta A, Kato H, Ishii S, et al. Ipragliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces intrahepatic lipid content and abdominal visceral fat volume in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1433–8, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1363888>.
  75. Wang Y, Li YY, Nie YQ, et al. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med.* 2013;6:77–84, <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1090>.
  76. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, et al. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2005;28:1222–4.
  77. Dam Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:1236–43, <http://dx.doi.org/10.1080/00365520903171284>.
  78. Angulo P, Kleiner DE, Dam Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease.



- Gastroenterology. 2015;149, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>, 389.e10-397.e10.
79. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.e1-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>, quiz e39-40.
  80. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0140908, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>.
  81. Giorgio V, Prono F, Graziano F. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: Old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013;13:40, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-40>.
  82. Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51:595-602, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23314>.
  83. Qi S, Wang C, Li C, et al. Candidate genes investigation for severe nonalcoholic fatty liver disease based on bioinformatics analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7743, <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000007743>.
  84. Chinchilla Lopez P, Ramirez Perez O, Cruz Ramon V, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. *Ann Hepatol*. 2018;17:250-5, <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.8644>.
  85. Pan ZG, An XS. SARM1 deletion restrains NAFLD induced by high fat diet (HFD) through reducing inflammation, oxidative stress and lipid accumulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498:416-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.115>.
  86. He B, Wu L, Xie W, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *BMC Immunol*. 2017;18:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s12865-017-0215-y>.
  87. Komine S, Akiyama K, Warabi E, et al. Exercise training enhances in vivo clearance of endotoxin and attenuates inflammatory responses by potentiating Kupffer cell phagocytosis. *Sci Rep*. 2017;7:11977, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12358-8>.
  88. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8491, <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000008491>.
  89. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017;282:187-201, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12632>.
  90. Rao PK, Merath K, Drigalenko E, et al. Proteomic characterization of high-density lipoprotein particles in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Proteomics*. 2018;15:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s12014-018-9186-0>.
  91. Barbero Becerra VJ, Giraudi PJ, Chavez Tapia NC, et al. The interplay between hepatic stellate cells and hepatocytes in an in vitro model of NASH. *Toxicol In Vitro*. 2015;29:1753-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2015.07.010>.
  92. Chavez Tapia NC, Rosso N, Tiribelli C. Effect of intracellular lipid accumulation in a new model of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:20, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-12-20>.
  93. Giraudi PJ, Becerra VJ, Marin V, et al. The importance of the interaction between hepatocyte and hepatic stellate cells in fibrogenesis induced by fatty accumulation. *Exp Mol Pathol*. 2015;98:85-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.12.006>.
  94. Nuno Lambarri N, Barbero Becerra VJ, Uribe M, et al. Elevated cholesterol levels have a poor prognosis in a cholestasis scenario. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31:1-6, <http://dx.doi.org/10.1002/jbt.21831>.
  95. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47:181-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>.
  96. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50161>.
  97. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53:810-20, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24127>.
  98. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. 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*. 2016;31:936-44, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13264>.
  99. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1852-8, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.314>.
  100. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15:6184-223, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms15046184>.
  101. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:23-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>.
  102. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
  103. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65:1038-48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
  104. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*. 2010;16:1941-51.
  105. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367-72, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.30690>.
  106. Sanyal AJ, Campbell Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.23256>.
  107. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:775-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x>.
  108. Finelli C, Tarantino G. Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:205-8.
  109. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty

- liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:132–8.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.024>.
110. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60:110–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>.
  111. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59:2188–95, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26986>.
  112. Mittal S, el Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:124–31.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.019>.
  113. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61:75–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.
  114. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>.
  115. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: Cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40:578–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.02.013>.
  116. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:774, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17050774>.
  117. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62:1148–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>.
  118. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53:1874–82, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24268>.
  119. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steato-fibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2017;1:421–8.
  120. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–9.
  121. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.005>.
  122. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2005–8.
  123. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: A histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009;8:346–52.
  124. Tellez Avila FI, Sanchez Avila F, Garcia Saenz de Sicilia M, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4771–5.
  125. Poggiogalle E, Donini LM, Lenzi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease connections with fat-free tissues: A focus on bone and skeletal muscle. *World J Gastroenterol*. 2017;23:1747–57, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1747>.
  126. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138–53, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>.
  127. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11053–76, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11053>.
  128. Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22:841–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-018-1625-7>.
  129. Aron Wisnewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism*. 2016;65:1124–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.004>.
  130. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, et al. Systemic complications of nonalcoholic fatty liver disease: When the liver is not an innocent bystander. *Semin Liver Dis*. 2015;35:236–49, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562944>.
  131. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001680>.
  132. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: Evaluation of their application in people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:368–75, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13565>.
  133. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37:1286–92, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>.
  134. Neuschwander Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:913–24, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23784>.
  135. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.
  136. Blond E, Disse E, Cuerq C, et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: Do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017;60:1218–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4264-9>.
  137. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50:1072–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23050>.
  138. Tanwar S, Trembling PM, Guha IN, et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57:103–11, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26030>.
  139. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:67–70, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13658>.
  140. Castera L, Negre I, Samii K, et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999;30:1529–30, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300624>.
  141. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2:165–73.

142. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>.
143. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x>.
144. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865–73, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21327>.
145. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–50.
146. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7392–402, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7392>.
147. Koplay M, Sivri M, Erdogan H, et al. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7:769–76, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i5.769>.
148. Joseph AE, Saverymuttu SH, al Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26–31.
149. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, et al. Sonography of diffuse benign liver disease: Accuracy of pattern recognition and grading. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146:1011–5, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.146.5.1011>.
150. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis*. 2002;34:516–22.
151. Debongnie JC, Pauls C, Fievez M, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut*. 1981;22:130–5.
152. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292:13–5.
153. Palmentieri B, de Sio I, la Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:485–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.03.021>.
154. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082–90, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24452>.
155. Ferral H, Male R, Cardiel M, et al. Cirrhosis: Diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol*. 1992;17:74–8, <http://dx.doi.org/10.1007/bf01888512>.
156. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52:846–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.031>.
157. Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH. *Curr Hepatol Rep*. 2017;16:391–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11901-017-0378-2>.
158. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease — Evidence from three different disease models: NAFLD HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9674–93, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9674>.
159. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386, <http://dx.doi.org/10.1038/srep33386>.
160. De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2843–63, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1720>.
161. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
162. Goff DC Jr, Lloyd Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.005>.
163. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–934, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>.
164. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, et al. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22775>.
165. Idilman IS, Keskin O, Celik A, et al. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiol*. 2016;57:271–8, <http://dx.doi.org/10.1177/0284185115580488>.
166. Heba ER, Desai A, Zand KA, et al. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:398–406, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.25006>.
167. Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al. Linearity bias, and precision of hepatic proton density fat fraction measurements by using MR imaging: A meta-analysis. *Radiology*. 2018;286:486–98, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017170550>.
168. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology*. 2016;150:626–37.e7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>.
169. De Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5,323 examinations. *J Hepatol*. 2014;60:1026–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018>.
170. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-6-33>.
171. Kim JH, Kwon SY, Lee SW. Validation of fatty liver index and lipid accumulation product for predicting fatty liver in Korean population. *Liver Int*. 2011;31:1600–1, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02580.x>.
172. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005;4:10, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-5926-4-10>.

173. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137:865–72, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>.
174. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:204–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04909.x>, author reply 205–6.
175. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152:598–607.e2, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>.
176. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography. Update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2017;38:e16–47, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
177. Dhyani M, Grajo JR, Bhan AK, et al. Validation of shear wave elastography cutoff values on the supersonic aiplorer for practical clinical use in liver fibrosis staging. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43:1125–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.022>.
178. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4787–96, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4787>.
179. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7:1303–29, <http://dx.doi.org/10.7150/thno.18650>.
180. Tapper EB, Challies T, Nasser I, et al. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:677–84, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.49>.
181. Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47:455–60, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21984>.
182. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:6, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-6-6>.
183. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1104–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>.
184. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>.
185. Cales P, Laine F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol*. 2009;50:165–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.035>.
186. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:666–75, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.175>.
187. Loong TC, Wei JL, Leung JC, et al. Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1363–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13671>.
188. Petta S, Wong VW, Camma C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:617–27, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14219>.
189. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): Where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:27–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.039>.
190. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32:3–13, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306421>.
191. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25889>.
192. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global regional, and national level: Results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3:1683–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
193. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182–236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
194. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49:80–6, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22575>.
195. Vilar Gomez E, Martinez Perez Y, Calzadilla Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.e5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>, quiz e14–5.
196. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–21, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20701>.
197. Musso G, Cassader M, Rosina F. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55:885–904, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
198. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:121–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23276>.
199. Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2013;59:536–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.013>.
200. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de enfermedad hepática grasa no alcohólica del adulto. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/719\\_GPC\\_enfermedad\\_hepatica\\_grasa\\_no\\_alcoholica/719GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/719_GPC_enfermedad_hepatica_grasa_no_alcoholica/719GRR.pdf).
201. Brea A, Pintó X, Ascaso JF, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (II). Tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2017;29:185–200.
202. Aller R, de Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1041–7.
203. Stachowska E, Ryterska K, Maciejewska D, et al. Nutritional strategies for the individualized treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) based on the Nutrient-Induced

- Insulin Output Ratio (NIOR). *Int J Mol Sci.* 2016;17:1192, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17071192>.
204. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:811–26, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.128>.
  205. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: A systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:775–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2005.02.005>.
  206. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Bases Fisiológicas.* Editorial Medica Panamericana; 2005.
  207. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:368–73, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00419.x>.
  208. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39:1647–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20251>.
  209. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2006;130:1564–72, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.042>.
  210. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149:379–88, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>, quiz e15–6.
  211. Brunt EM, Janney CG, di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467–74, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>.
  212. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289–93, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510240201>.
  213. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol.* 2018;68:362–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015>.
  214. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: Findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology.* 2015;61:1392–405, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27678>.
  215. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2011;54:344–53, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24376>.
  216. Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659–68, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.520>.
  217. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176–84, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>.
  218. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297–307, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
  219. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:305–15, <http://dx.doi.org/10.7326/m15-1774>.
  220. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–85, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
  221. Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, et al. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014;18:73–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.005>.
  222. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol.* 2015;62:S65–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.041>.
  223. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: Population based cohort study. *BMJ.* 2016;352:i1541, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1541>.
  224. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA.* 2015;314:265–77, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.7996>.
  225. Bilik D, McEwen LN, Brown MB, et al. Thiazolidinediones and fractures: Evidence from translating research into action for diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4560–5, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2638>.
  226. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2485–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x>.
  227. Bjelakovic G, Nikolova D, Glud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297:842–57, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.8.842>.
  228. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549–56, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1437>.
  229. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, et al. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis.* 2009;205:549–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.019>.
  230. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1537–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>.
  231. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology.* 1996;23:1464–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510230624>.
  232. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52:472–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23727>.
  233. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:770–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20092>.
  234. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54:1011–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
  235. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893–4.

236. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79–104, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23623>.
237. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1211–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>.
238. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62:190–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.036>.
239. Capanni M, Calella F, Biagini MR, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1143–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02885.x>.
240. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:137–44, <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.000000000000099>.
241. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: Omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:679–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04230.x>.
242. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56:944–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.018>.
243. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, et al. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147:377–84.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.046>.
244. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the Wellcome study. *Hepatology*. 2014;60:1211–21, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27289>.
245. Kim SG, Kim BK, Kim K. Bile acid nuclear receptor farnesoid X receptor: Therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31:500–4, <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.500>.
246. Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24:166–70, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25003>.
247. Wattacheril J, Issa D, Sanyal A. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and hepatic fibrosis: Emerging therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:649–62, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052545>.
248. Yao J, Zhou CS, Ma X, et al. FXR agonist GW4064 alleviates endotoxin-induced hepatic inflammation by repressing macrophage activation. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14430–41, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14430>.
249. Neuschwander Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61933-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61933-4).
250. Shapiro D. Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment (REGENERATE). National Library of Medicine: Bethesda (MD); 2015. Disponible en: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
251. Weyer C. Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (REVERSE). National Library of Medicine: Bethesda; 2017. Disponible en: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
252. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150:1147–59.e5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>.
253. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016;47:356–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2016.02.012>.
254. Armstrong MJ, Gaunt P, Ahital GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679–90.
255. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The LiraNAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:407–15, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem.2016.2775>.
256. Rizvi AA, Patti AM, Giglio RV, et al. Liraglutide improves carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: An 8-month prospective pilot study. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:1391–7, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2015.1067299>.
257. Ching J. Comparing Effects of Liraglutide and Bariatric Surgery on Weight Loss, Liver Function, Body Composition, Insulin Resistance, Endothelial Function and Biomarkers of Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Obese Asian Adults (CGH-LiNASH). National Library of Medicine: Bethesda; 2014. Disponible en: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
258. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29514> [Epub ahead of print].
259. Colica C, Boccutto L, Abenavoli L. Silymarin: An option to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8437–8, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8437>.
260. Abenavoli L, Greco M, Nazionale I, et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:519–27, <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2015.1004312>.
261. Fried M. Phase II Trial of Silymarin for Non-Cirrhotic Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (SynCH). National Library of Medicine: Bethesda; 2008. Disponible en: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
262. Zhong S, Fan Y, Yan Q, et al. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e9061, <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000009061>.
263. Zhang B, Xu D, She L, et al. Silybin inhibits NLRP3 inflammasome assembly through the NAD(+)/SIRT2 pathway in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *FASEB J*. 2018;32:757–67, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.20170602R>.
264. Cui CX, Deng JN, Yan L, et al. Silibinin capsules improves high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation. *J Ethnopharmacol*. 2017;208:24–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.201706.030>.
265. Hu WY, Ma XH, Zhou WY, et al. Preventive effect of silibinin in combination with Pu-erh tea extract on non-alcoholic

- fatty liver disease in ob/ob mice. *Food Funct.* 2017;8:1105–15, <http://dx.doi.org/10.1039/c6fo01591c>.
266. Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, et al. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis.* 2005;37:869–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.05.011>.
  267. Federico A, Dallio M, Fabio DIG, et al. Silybin-phosphatidylcholine complex protects human gastric and liver cells from oxidative stress. *In Vivo.* 2015;29:569–75.
  268. Gatti G, Perucca E. Plasma concentrations of free and conjugated silybin after oral intake of a silybin-phosphatidylcholine complex (silipide) in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32:614–7.
  269. Li W, Gao J, Zhao HZ, et al. Development of a HPLC-UV assay for silybin-phosphatidylcholine complex (silybinin capsules) and its pharmacokinetic study in healthy male Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;31:265–70.
  270. Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31:456–60.
  271. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:1658–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008>.
  272. Komiya C, Tanaka M, Tsuchiya K, et al. Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2017;7:44754, <http://dx.doi.org/10.1038/srep44754>.
  273. Flores Contreras L, Sandoval Rodriguez AS, Mena Enriquez MG, et al. Treatment with pirfenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:131, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-14-131>.
  274. Zubiete Franco I, Garcia Rodriguez JL, Martinez Una M, et al. Methionine and S-adenosylmethionine levels are critical regulators of PP2A activity modulating lipophagy during steatosis. *J Hepatol.* 2016;64:409–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.037>.
  275. Mato JM, Martinez Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12:183–9.
  276. Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:7495–504, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7495>.
  277. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Insights on mechanisms and therapy. *Nutrients.* 2017;9:E1124, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9101124>.
  278. Lavekar AS, Raje DV, Manohar T. Role of probiotics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7:130–7, <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1233>.
  279. Wang W, Shi LP, Shi L, et al. [Efficacy of probiotics on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018;57:101–6, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.004>.
  280. Bzowej NH. Nonalcoholic steatohepatitis: The new frontier for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:169–74, <http://dx.doi.org/10.1097/mot.000000000000502>.
  281. Thuluvath PJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in cryptogenic cirrhosis: Outcome comparisons between NASH, alcoholic, and AIH cirrhosis. *Transplantation.* 2018;102:656–63, <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000002030>.
  282. Parikh ND, Marrero WJ, Wang J, et al. Projected increase in obesity and non-alcoholic-steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29473> [Epub ahead of print].
  283. Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2018;22:213–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.015>.
  284. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: Temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2915–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-017-4684-x>.
  285. Doycheva I, Issa D, Watt KD, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:339–46, <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000925>.
  286. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic fatty liver disease: Key considerations before and after liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1406–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4035-3>.
  287. Truneka P, Mikova I, Dlouha D, et al. Donor PNPLA3 rs738409 genotype is a risk factor for graft steatosis. A post-transplant biopsy-based study. *Dig Liver Dis.* 2018;50:490–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.030>.
  288. Levitsky J, Singhvi A, Sadowsky HS, et al. Resting and exercise energy metabolism after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Transplant Direct.* 2017;3:e188, <http://dx.doi.org/10.1097/txd.0000000000000701>.
  289. Thuluvath AJ, Chen PH, Thuluvath PJ, et al. Poor survival after retransplantation in NASH cirrhosis. *Transplantation.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000002135> [Epub ahead of print].
  290. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, et al. Long-term outcomes in patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Transplantation.* 2017;101:1867–74, <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000001709>.
  291. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: Another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:613–20, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.717>.
  292. Maor Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, et al. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases. *Transplantation.* 2000;70:292–7.
  293. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:370–5, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.22468>.
  294. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant.* 2018;18:30–42, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14531>.
  295. Van Wagner LB, Ning H, Whitsett M, et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology.* 2017;66:1968–79, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29329>.
  296. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:440–51.e6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046>.
  297. Parra Carriedo A, Cherem Cherem L, Galindo de Noriega D, et al. Comparación del gasto energético en reposo determinado mediante calorimetría indirecta y estimado mediante fórmulas predictivas en mujeres con grados de obesidad I a III. *Nutr Hosp.* 2013;28:357–64.