

## Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica: Perspectiva General y Riesgo Cardiovascular

## Non-alcoholic Fatty Liver Disease: General Perspective and Cardiovascular Risk

Fecha de recepción: May 05, 2021, Fecha de aceptación: June 03, 2021, Fecha de publicación: June 10, 2021

Tomás Rodríguez Yáñez<sup>1</sup>,  
Almanza Hurtado Amilkar  
José<sup>1</sup>, María Cristina  
Martínez Ávila<sup>2</sup>, Juan Camilo  
Gutiérrez Ariza<sup>3</sup>, Ingrid  
Xiomara Tibocho Gordon<sup>3</sup>  
and Pedro Luis Imbeth  
Acosta<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción:** la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Se considera la expresión hepática del síndrome metabólico, los distintos componentes de este síndrome se comportan como factores potenciales de aparición y progresión de la EHGNA; dentro de estos pacientes la enfermedad cardiovascular constituye la causa primaria de mortalidad y morbilidad. En consecuencia se ha desarrollado un interés mayor en generar estrategias que permitan impactar el efecto de la EHGNA sobre la enfermedad cardiovascular.

**Objetivo:** evaluar la contribución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a la enfermedad cardiovascular.

**Metodología:** se realiza búsqueda electrónica en las bases de datos: PubMed, ScienzaDirect, Scopus y Medline de artículos originales y de revisión en el período entre 1997 y 2019.

**Conclusión:** La EHGNA es un componente fundamental del riesgo cardiovascular, constituye un elemento asociado a desenlaces cardiovasculares adversos, por lo tanto demanda un mayor interés por parte del clínico. Las opciones terapéuticas aunque variadas, distan de dar una solución eficiente al problema metabólico desencadenado por esta condición, siendo las estrategias no farmacológicas la piedra angular en su abordaje.

**Palabras clave:** Enfermedad hepática grasa no alcohólica; Esteatohepatitis no alcohólica; Elevación de enzimas hepáticas; Síndrome metabólico; Riesgo cardiovascular

- 1 Médico, Especialista en Medicina Interna, Fellow en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Gestión Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- 2 Médico, Especialista en Epidemiología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 3 Médico General, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 4 Médico, Especialista en Gastroenterología y Hepatología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia

### \*Correspondencia:

María Cristina Martínez Ávila

✉ cristina.martinezavila@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver disease worldwide. It is considered the hepatic expression of metabolic syndrome; the different components of this syndrome behave as potential factors of onset and progression of the NAFLD; Within these patients' cardiovascular disease is the primary cause of mortality and morbidity. Consequently, a greater interest has been developed in generating strategies that can impact the effect of NAFLD on cardiovascular disease.

**Objective:** To evaluate the contribution of non-alcoholic fatty liver disease to cardiovascular disease.

**Material and Methods:** Electronic search in the databases: PubMed,

ScienceDirect, Scopus and Medline of review and original articles mostly published between 1997 and 2019.

**Conclusion:** The NAFLD is a fundamental component of cardiovascular risk, it is an element associated with adverse cardiovascular outcomes, therefore it demands a greater interest on the part of the clinician. The therapeutic options, although varied, are far from providing an efficient solution to the metabolic problem triggered by this condition, nonpharmacological strategies being the cornerstone in its approach.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Elevated liver enzymes; Metabolic syndrome; Cardiovascular risk

## Introducción

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) corresponde a la enfermedad hepática crónica más prevalente a nivel mundial, abarcando desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) [1-3]. Se considera el resultado de un daño hepático metabólico caracterizado fundamentalmente por acumulación de grasa en el hígado (>5% del tejido hepático), no asociada a consumo de alcohol u otra condición hepática crónica, con hallazgos histológicos que van desde la esteatosis, a la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular [4,5].

En relación a los cambios en los estilos de vida incorporados por la sociedad occidental, se ha generado un aumentado sustancial en su prevalencia; asociado primordialmente al crecimiento de factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y obesidad, situándola en un 25-45% de los adultos, de acuerdo a la serie revisada [2,3,6].

La enfermedad cardiovascular y las enfermedades circulatorias son reconocidas como la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, siendo representadas principalmente por la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad cerebrovascular [7]. Este incremento está asociado a la progresión de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes y otros componentes del síndrome metabólico [6,7]. Se reconoce una relación directa entre los componentes del síndrome metabólico con el desarrollo y progresión de la EHGNA, generando un interés mayor en el desarrollo de estrategias para su detección temprana y tratamiento oportuno [2,3,8].

El conocimiento acumulado en relación con esta entidad, ubica a la enfermedad cardiovascular como la causa primaria de morbilidad y mortalidad prematura en estos pacientes, incluso sobre la progresión de la enfermedad hepática [8,9]. En consecuencia, la EHGNA se considerada un problema de salud pública y un elemento importante de riesgo cardiovascular; a pesar de ello no se dispone de una estrategia terapéutica eficaz, siendo las medidas no farmacológicas la piedra angular en su abordaje.

## Materiales Y Métodos

**Tipo de estudio:** revisión narrativa en la que se incluyeron textos, artículos de estudios experimentales, revisiones de tema

y revisiones sistemáticas.

**Tipo de participantes:** artículos que incluyan individuos mayores de 18 años, estudios experimentales con modelos animales en relación con la EHGNA, NASH y riesgo cardiovascular.

**Estrategia de búsqueda bibliográfica:** se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus y Medline, se incluyen artículos publicados entre 1997 y 2019.

**Términos claves:** se realiza la búsqueda con las palabras claves: Nonalcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, elevated liver enzymes, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

**Métodos de revisión:** se revisaron inicialmente los títulos y resúmenes estructurados de los diferentes trabajos, se evaluaron los diferentes aspectos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, definiciones, epidemiología, pronóstico, patogenia, diagnóstico y opciones terapéuticas. Posteriormente se seleccionaba de acuerdo a su contenido los artículos de interés para este documento.

## Resultados

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la principal enfermedad hepática crónica a nivel mundial, afectando al 20 a 30% de la población general [1-3]. Aunque la EHGNA es altamente prevalente en todos los continentes, se detecta relativa variación geográfica; la mayor prevalencia se ha reportado en Sudamérica (31%) y Medio Oriente (32%) y la más baja en África, datos que dan cuenta de la importancia de este tema en nuestro continente [2].

Con respecto a las décadas pasadas, la prevalencia de EHGNA viene en ascenso, estimándose entre el 25% al 45% de acuerdo a las diferentes poblaciones analizadas, este incremento se ha dado de forma paralela al cambio en los estilos de vida, progresión de factores de riesgo cardiovascular, principalmente obesidad y diabetes, así como de otros componentes del síndrome metabólico [2,3,6].

El fenotipo de los pacientes con EHGNA habitualmente está ligado a los componentes del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, alteraciones metabolismo de los hidratos de carbono, resistencia a la insulina, dislipidemia entre otros), por lo tanto presentan una carga importante de factores de

riesgo cardiovascular [2, 4,5,8-10]. Por otra parte, la asociación de EHGNA con los elementos descritos, hacen considerar a esta entidad como la manifestación hepática del síndrome metabólico [2,4,5,8-10]. Adicionalmente, la EHGNA se comporta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular en general [5,8,9,11-15]. Sin duda se hace indispensable su reconocimiento temprano, abordaje integral y reducción de factores de riesgo metabólicos asociados, buscando reducir su impacto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular [10].

El término EHGNA incluye un espectro variado de enfermedades hepáticas definidas histológicamente [16]. La presencia de esteatosis hepática como patológica, esta dada por la acumulación de grasa en al menos el 5% de los hepatocitos definida por hallazgos histológicos o imágenes [5,17]. Por sus características histológicas preponderantes, es diferenciada en esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) [5].

En cuanto a la esteatosis simple se caracteriza por la presencia de esteatosis aislada, considerándose una condición benigna, sin impacto en la morbilidad asociada a enfermedad hepática [4,18]. El pronóstico de la esteatosis simple pura en general es benigno, con baja tasas de progresión a NASH e incluso con la posibilidad de regresión [17,19]. No obstante, diferentes trabajos observacionales sugieren que estos pacientes son más propensos a desarrollar enfermedad cardiovascular o cáncer no hepático, sin aumento de la mortalidad relacionada con el hígado [17].

Por otro lado, la NASH es caracterizada por esteatosis, lesión celular, inflamación lobular y balonamiento hepatocelular, que puede avanzar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular [2,4,18,20]. De la evidencia anterior, se considera el subtipo más agresivo de EHGNA, además se proyecta que en los próximos 5 a 15 años superara a la hepatitis C como principal etiología de la enfermedad hepática terminal y requerimiento de trasplante hepático [18,21,22].

La evidencia actual ubica a la EHGNA como la causa más común de enfermedad hepática crónica y cirrosis en adultos [2]. Por su parte, la esteatohepatitis no alcohólica es el subtipo más agresivo, constituyendo una importante etiología de enfermedad hepática terminal y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de cáncer hepatocelular [2,18,20]. Por lo tanto el reconocimiento temprano de esta entidad, contribuiría a mejorar los resultados a largo plazo de estos individuos mediante el desarrollo intervenciones tempranas y oportunas.

## Epidemiología

Los datos epidemiológicos de esta condición han avanzado en los últimos años; en virtud del desarrollo de mejores estrategias diagnósticas y mayor conciencia sobre su existencia e importancia pronóstica. Un reciente meta-análisis, que incluyó a 8.5 millones de individuos estimó que el 25% de la población adulta tiene EHGNA [2,23]. Este incremento progresivo en su prevalencia, está asociado al desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente la obesidad y diabetes tipo 2 [2,3,6,7]. En efecto, la enfermedad hepática grasa ha sido reportada en 40-80% de pacientes diabéticos tipo 2 y 30-90% de pacientes obesos [2].

Igualmente, la EHGNA es la principal causa de anormalidad en las pruebas de función hepática en países occidentales [3,9]. Los diferentes estudios observacionales han estimado su prevalencia en el rango de 25 – 50% incluso; estas cifras varían ampliamente según la población estudiada, esta variabilidad se ha atribuido a diferencias en los estilos de vida, prevalencia de síndrome metabólico, así como mutaciones genéticas [9].

Los datos disponibles actualmente, estiman que a nivel mundial dentro de los individuos que consumen una dieta occidental, un 20% al 30% tienen acumulación de grasa hepática, de estos 2% al 5% tienen un subtipo agresivo de EHGNA (Ej. NASH), de ellos el 1 al 2% tienen riesgo de progresar a cirrosis [24].

La morbilidad y mortalidad en pacientes con EHGNA puede estar relacionada con la misma enfermedad hepática; aunque es la enfermedad cardiovascular la causa primaria de muerte prematura [9]. En cuanto a la morbilidad relacionada con enfermedad hepática, están representadas principalmente por la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, seguida por la infección sistémica [25-29]. Las complicaciones hepáticas representan la tercera causa más común de muerte en pacientes con EHGNA y NASH, después de los eventos cardiovasculares y las neoplasias [26].

Lo anteriormente expuesto da cuenta de lo complejo y heterogéneo de esta enfermedad, con una amplia prevalencia en la población general, en continuo ascenso paralelo al avance de los distintos factores de riesgo cardiovascular y metabólico, así como una mayor morbilidad y mortalidad con respecto de la población general, lo cual demanda un interés mayor por parte de la comunidad científica mundial.

## Historia Natural

La EHGNA representa un espectro de la enfermedad hepática que va desde el rango de la simple acumulación de grasa en el hígado a la necroinflamación, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular [30]. Sin embargo, existe una considerable incertidumbre sobre la historia natural y pronóstico de esta enfermedad [30,31].

Varios factores relaciones con el huésped y el medio ambiente se han implicado dentro de la historia natural de la EHGNA ya sea directa o indirectamente (Tabla 1). Dentro de estos como se ha señalado previamente, destacan la obesidad y la diabetes tipo 2 [2,3,30].

En la gran mayoría de los pacientes con EHGNA el curso de la enfermedad suele ser indolente, sin embargo, entre un 20% y 30% desarrollan NASH, con consecuencias sobre su morbilidad y mortalidad [32]. Adicionalmente, 20% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica desarrollaran cirrosis a lo largo de su vida, siendo una de las condiciones que ha impactado la prevalencia actual de la cirrosis a nivel mundial [3,33].

La estimación acumulada de progresión a fibrosis, sugiere que toma alrededor de 7.7 años para que un individuo con NASH avance una etapa en fibrosis esto es 2 veces más rápido que en la EHGNA sola [32,34,35]. No obstante, solo una minoría de pacientes con EHGNA progresa a fibrosis significativa o experimenta morbilidad asociada; esta variabilidad ha sido explicada en parte por diferencias genéticas individuales que

condicionan una respuesta variable a los factores ambientales y estilos de vida [23,29,31].

Por último, el riesgo inherente de progresión a carcinoma hepatocelular de la NASH, la convierte en la segunda causas más importante de trasplante hepático, el advenimiento de una terapéutica antiviral efectiva contra hepatitis C, convertirán a esta entidad en la principal indicación de trasplante hepático a nivel mundial [18,21,30].

### Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos exactos de la EHGNA no han sido del todo dilucidados. Los resultados de diferentes estudios basados en modelos animales y humanos, han permitido plantear la hipótesis que el daño hepatocelular propio de esta entidad, es consecuencia de la sobrecarga de sustratos metabólicos (glucosa, fructosa y ácidos grasos) en el hígado, los cuales llevan a la lesión y respuesta inadecuada a la misma [24]. No obstante, el incremento en el conocimiento relacionado con la EHGNA, los mecanismos subyacentes relacionados con la patogénesis y progresión de esta entidad son aun incompletamente entendidos [10].

En cuanto a la NASH se han propuesto dos grandes hipótesis para explicar su patogénesis. La primera hipótesis, se fundamenta en la resistencia a la insulina y grandes cantidades de ácidos grasos circulantes, lo cual conducirá a esteatosis simple [10]; se ha demostrado previamente que la resistencia a la insulina promueve la progresión de esteatosis simple a NASH [10,36]. La segunda hipótesis etiológica, se fundamenta en el estrés oxidativo, peroxidación lipídica y disfunción mitocondrial. En consecuencia, la esteatohepatitis es una enfermedad compleja modulada por numerosos mecanismos fisiopatológicos que incluyen factores metabólicos, genéticos, ambientales y relacionados con la microbiota intestinal [3,10].

El mayor interés se centra en identificar los factores relacionados y mecanismos moleculares asociados a la progresión de esteatosis simple, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Dentro de los factores recientes asociados a la progresión de EHGNA a NASH, se destaca la partición mayoritaria del estrés oxidativo, así como cambios a nivel de factores moleculares, dentro de los que se destacan las adipocinas, quimiocinas y citoquinas

proinflamatorias o antiinflamatorias; recientemente ha despertado interés el rol de las células que expresan el marcador CD44 dentro de la patogénesis de esta entidad [10,37,38].

Recientes investigaciones han sugerido una participación mayor de las células CD44, mediante regulación del tejido adiposo e inflamación hepática, teniendo un rol importante dentro del desarrollo y progresión de la EHGNA [37]. Este marcador es expresado en diferentes poblaciones celulares que contribuyen a la inflamación, como los leucocitos, neutrófilos y macrófagos [38]. En modelos animales se ha demostrado su rol en la inflamación del tejido adiposo al generar migración de macrófagos, además de promover la inflamación hepática al ocasionar el reclutamiento de células inflamatorias durante la formación del hígado graso en dietas lipogénicas en modelos de ratones [37]. Estas investigaciones han arrojado datos experimentales en humanos que sugieren al CD44 como un marcador de inflamación hepática y un objetivo a corregir en la NASH [38].

Nuestro conocimiento sobre la fisiopatología, mecanismos iniciales y de progresión de esta entidad han aumentado con los años, no obstante, es una camino lejos de estar finalizado, que demandaran mayores investigaciones en los próximos años, especialmente con miras a determinar posibles blancos terapéuticos para retrasar y prevenir su progresión.

### Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de EHGNA requieren descartar causas secundarias de enfermedad hepática (**Tabla 2**) y la exclusión de un consumo de alcohol diario >30 g para hombres y >20 g para mujeres [5]. La evidencia de un consumo de alcohol por encima de este rango indica la presencia de enfermedad hepática alcohólica, discusiones más a fondo al respecto escapan a los objetivos de este artículo [5].

Mientras que el diagnóstico de EHGNA puede ser apoyado en estudios de imágenes tales como ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética; la presencia de NASH requiere una biopsia hepática para identificar sus características distintivas [24]. Debemos considerar que la EHGNA comprende: a) esteatosis sola, b) esteatosis con inflamación lobular o portal, sin balonamiento hepatocelular, o c) esteatosis con balonamiento hepatocelular pero sin inflamación. En cuanto al diagnóstico

**Tabla 1.** Factores de riesgo.

Factores de riesgo
Edad
Género
Obesidad
Diabetes mellitus tipo 2
Síndrome metabólico
Nivel de aminotransferas
Estilos de vida
Dieta
Histología hepática
Factores genéticos
Etnicidad
Síndrome de ovario poliquístico
Apnea obstructiva del sueño
Tabaquismo

**Tabla 2.** Esteatosis y elevación de pruebas hepáticas.

Esteatosis y elevación de pruebas hepáticas
<b>Drogas</b>
Tamoxifeno
Amiodarona
Glucocorticoides
Estrógenos sintéticos
Agentes antivirales (Ej. Terapia antiretroviral)
Metotrexate
<b>Otras causas metabólicas o genéticas</b>
Hipobetalipoproteinemia
Deficiencia parcial de lipasa acida liposomal
Lipodistrofia
Enfermedad de Weber–Christian
<b>Nutrición</b>
Malnutrición
Malabsorción
Nutrición parenteral total
Perdida rápida de peso
Bypass yeyunoileal
<b>Otros</b>
Diverticulosis en intestino delgado
Exposición a petroquímicos
Exposición a solventes orgánico

**Tabla 3.** Opciones terapéuticas en NASH.

Opciones terapéuticas en NASH
Agentes sensibilizadores de insulina
Metformina
Tiazolidinedionas
Liraglutide
Sitagliptina
Estatinas y ezetimiba
Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)
Ácidos grasos omega-3
Vitamina E
Ácido obeticolico y otros agonistas del receptor FXR
Elafibranor
Simtuzumab y selonsertib

de NASH se requiere la presencia de esteatosis, balonamiento hepatocelular e inflamación lobular [5], por ello la biopsia hepática se convierte en la prueba de oro para diagnóstico de la NASH.

Por otra parte, las variables clínicas, bioquímicas o imágenes no permiten diferenciar NASH de esteatosis simple [5]; por lo tanto, la biopsia hepática es esencial para el diagnóstico de NASH y es el único procedimiento con la posibilidad de distinguir entre esteatosis hepática simple y NASH [5]. No obstante, debido a la naturaleza invasiva de este procedimiento y costos asociados, las técnicas no invasivas de detección de NASH y fibrosis, se vuelven indispensables para el manejo de estos pacientes [24].

Las técnicas no invasivas para evaluación de fibrosis hepática son una forma importante de reconocer y diagnosticar la NASH [24]. Se han desarrollado diferentes herramientas diagnósticas de NASH basadas en características clínicas e imágenes, sin embargo, estas nos ayudan a establecer estadios avanzados de fibrosis, con poca utilidad en estadios tempranos [24].

## Tratamiento

La esteatosis hepática simple es una condición benigna, no asociada a un incremento sustancial en la morbilidad de origen hepática, por ello no requiere un tratamiento específico [4]. No obstante, su asociación con incremento en la morbilidad cardiovascular demanda investigar comorbilidades como diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad, con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular [4,5,17]. En contraste la NASH pueden potencialmente progresar a cirrosis y por ello las intervenciones terapéuticas son requeridas [4].

En su gran mayoría los pacientes con EHGNA y NASH se presentan con diferentes espectros del síndrome metabólico, especialmente obesidad y diabetes mellitus; este grupo de pacientes se benefician de una combinación de intervenciones que van desde la reducción en peso, dieta, actividad física y cambios en estilos de vida [4,5,39,40].

La reducción de peso mediada por dieta y modificación en estilos de vida, se recomienda como la primera línea de tratamiento de pacientes con NASH. Se sugiere una pérdida de peso entre

7-10% del peso corporal [5]. La evidencia disponible sugiere una asociación entre dieta y ejercicio con el mejoramiento de los niveles bioquímicos y hallazgos histológicos de pacientes con EHGNA [4,5,41-43].

En cuanto a las intervenciones farmacológicas estas no estarían recomendadas para pacientes con esteatosis simple, en quienes las intervenciones deben ir orientadas a control de riesgo cardiovascular y manejo de complicaciones extrahepáticas mediante las estrategias descritas previamente [4,5]. Por el contrario, en el caso de los pacientes con NASH, nos encontramos en una búsqueda constante de estrategias farmacológicas que disminuyan su aparición y retrasen su progresión. El objetivo primario del tratamiento en NASH es evitar la progresión de fibrosis a cirrosis [5,44].

No contamos con medicación aprobada para el tratamiento específico de pacientes con NASH, sin embargo diferentes estudios recientes han sugerido los beneficios de diferentes intervenciones farmacológicas en estos pacientes [4]. El conocimiento de la patogenia de la NASH, ha evidenciado la participación importante del estrés oxidativo dentro de los mecanismos que dan origen y aquellos implicados en su progresión, por ello la utilización de medicación antioxidante resulta racional. En el estudio Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis, se demostró la utilidad de la vitamina E para el tratamiento de pacientes adultos no diabéticos con NASH, mejorando las características histológicas de la NASH específicamente esteatosis, inflamación y balonamiento hepatocelular, sin cambios sobre la fibrosis, induciendo una resolución de la NASH en el 36% de los pacientes contra el 21% de los pacientes en el brazo de placebo; con la evidencia anterior, es razonable tratamiento con vitamina E 800 UI/día por 2 años en estos pacientes [44,45]. En cuanto a los pacientes diabéticos con NASH recientemente se documentó la utilidad de la pioglitazona en la regresión de la NASH y mejoramiento de la fibrosis [5,46]. En su gran mayoría los enfoques de tratamiento farmacológicos actuales en NASH se centran en corrección de eventos relacionados con el daño hepático, inflamación y fibrogénesis, sin embargo, de momento no contamos con una estrategia terapéutica que detenga la evolución de esta enfermedad; por otro lado, muchos pacientes son captados en estadios evolutivos de la enfermedad, que restan beneficios a las opciones terapéuticas disponibles, en la tabla 3, se resumen las estrategias terapéuticas evaluadas de momento en NASH [4].

Por último, en los años recientes han aumentado las publicaciones en relación con la EHGNA y la NASH, su relación con el síndrome metabólico y resultados adversos a mediano y largo plazo que demandan una estrategia terapéutica eficaz, sin embargo, a pesar de la evidencia disponible el pilar fundamental del tratamiento pasa por las intervenciones no farmacológicas, a la espera de disponer de una evidencia más consistente sobre las alternativas farmacológicas disponibles.

## Conclusión

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha convertido en una enfermedad altamente prevalente; como expresión hepática del síndrome metabólico contribuye al aumento del riesgo

cardiovascular y desenlaces adversos en la población general. Las opciones terapéuticas aunque variadas, distan de dar una resolución eficiente al problema metabólico desencadenado por esta condición, siendo las estrategias no farmacológicas la piedra angular en su abordaje. Son muchos los interrogantes derivados de esta importante enfermedad, que van desde la prevención, estrategias diagnósticas y abordaje terapéutico.

## Referencias

1. Rowe I (2017) Lessons from epidemiology: The burden of liver disease. *Dig Dis* 35: 304–309.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73–84.
3. Rinella ME (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA* 313: 2263–2273.
4. Lazaridis N, Tsochatzis E (2017) Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 357-369.
5. EASL, EASD, EASO (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64: 1388–1402.
6. NCD-Ris C (2016) Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014. *Lancet* 387: 1377–1396.
7. Roth G, Huffman M, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, et al. (2015) Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 132: 1667-1678.
8. Targher G, Day C, Bonora E (2010) Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363: 1341-1350.
9. Brunt EM, Wong VW, Nobili V (2015) Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 1: 15080.
10. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T (2017) Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: New insights and potential new treatments. *Nutrients* 9: 387-400.
11. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M (2014) Non alcoholic fatty liver: Epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 9: 126–133.
12. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, et al. (2016) The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 36: 275–283.
13. Hazlehurst J, Woods C, Marjot T, Cobbold J, Tomlinson J (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 65: 1096–1108.
14. Musso G, Cassader M, Cohny S, Michieli F, Pinach S (2016) Fatty liver and chronic kidney disease: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care* 39: 1830-1845.
15. Lonardo A, Sookoian S, Pirola C, Targher G (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 65: 1136–1150.
16. Popescu M, Popescu IAS, Stanciu M, Cazacu SM, Ianoși NG, et al. (2016) Non-alcoholic fatty liver disease—clinical and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol* 57: 1295–1302.

17. Berdossa P (2017) Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 37: 85-59.
18. Oseini A, Sanyal A (2017) Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 37: 97-103.
19. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, et al. (2015) Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 62: 1148–1155.
20. Kolly P, Dufour JF (2016) Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with NASH. *Diagnostics*. 6: 22-26.
21. Charlton MR (2011) Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 141: 1249-1253.
22. Ray K (2013) NAFLD—The next global epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 621.
23. Cernea S, Cahn A, Raz I (2017) Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 10: 535-547.
24. Neuschwander-Tetri B (2017) Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 15: 45-50.
25. Ahmed A, Ebid M, Aylan A, Al-Mallah M (2017) Low-dose attenuation correction in diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Abdom Radiol* 2017: 1-6.
26. Adams L, Anstee QM, Tilg H, Targher G (2017) Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 10: 1–16.
27. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R (2007) Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3490–3497.
28. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, et al. (2015) Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 61: 1547-1554.
29. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL (2006) Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44: 865–873.
30. Satapathy SK, Sanyal AJ (2015) Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 35: 221-235.
31. Caldwell S, Argo C (2010) The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 28: 162–168.
32. Stine J, Rinella M (2017) Age and non-invasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Time to adjust the clock?. *Am J Gastroenterol* 112: 752–754.
33. McCullough AJ (2004) The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 8: 521-533.
34. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, et al. (2015) Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 643–654.
35. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, et al. (2013) LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 59: 550–556.
36. Ota T, Takamura T, Kurita S, Matsuzawa N, Kita Y, et al. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132: 282–293.
37. Kang HS, Liao G, DeGraff LM, Gerrish K, Bortner CD, et al. (2013) CD44 plays a critical role in regulating diet-induced adipose inflammation, hepatic steatosis, and insulin resistance. *PLoS One* 8: e58417.
38. Patouraux S, Rousseau D, Bonnafous S, Lebeaupin C (2017) CD44 is a key player in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 67: 328-338.
39. Harrison SA, Day CP (2007) Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 56: 1760–1769.
40. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F (2016) Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol* 9: 392–407.
41. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K (1997) Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 27: 103–107.
42. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. (2015) Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149: 367-378.
43. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, et al. (2016) Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14: 1398–1411.
44. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, et al. (2010) Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362: 1675–1685.
45. Santos F, Hernández G, Varón A, Beltrán O, Botero R, et al. (2010) Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología* 25: 380-398.
46. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, et al. (2016) Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 165: 305–315.