

**Primer Guía de Diagnóstico y Tratamiento del
Hígado Graso No Alcohólico
de la Asociación Argentina para el Estudio de
las Enfermedades del Hígado
Año 2019**



A.A.E.E.H

Asociación Argentina para el
Estudio de las Enfermedades del Hígado

Primer Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico, año 2019

Coordinadores: Eduardo Fassio, Melisa Dirchwolf, Fernando J Barreyro.

Co-autores (en orden alfabético): Raúl Adrover, Inés Alonso, Marcelo Amante, Beatriz Ameigeiras, Fernando J Barreyro, Javier Benavides, Fernando Bessone, Fernando Cairo, Alejandra Camino, M. Cristina Cañero Velasco, Paola Casciato, Daniel Cocozzella, Jorge Daruich, Elena De Matteo, Melisa Dirchwolf, Eduardo Fassio, José Luis Fernández, Nora Fernández, Sebastián Ferretti, Sebastián Figueroa, Marcela Galoppo, Alicia Godoy, Esteban González Ballerga, Mabel Graffigna, Carlos Guma, Cecilia Lagües, Mónica Marino, Manuel Mendizabal, Marcelo Mesquida, Andrea Odzak, Mirta Peralta, Ezequiel Ridruejo, Gabriela Ruffillo, Juan A. Sordá, Mario Tanno, Alejandra Villamil.

Comité de Expertos (en orden alfabético): Luis Colombato, Hugo Fainboim, Adrián Gadano, Cristina Galoppo, Federico Villamil.

Índice

Introducción	6
Metodología de Evaluación	7
Abreviaturas	9

Pregunta 1 - ¿Cómo es la definición actual de HGNA? ¿Cuáles la prevalencia e incidencia de HGNA a nivel global y en Argentina? ¿Cuál es la prevalencia en poblaciones especiales, como pacientes con síndrome metabólico, obesidad, diabetes tipo 2?

Esteban González Ballerga, Carlos Guma 11

Pregunta 2 - ¿Qué alteraciones genéticas se asocian con un aumento del riesgo de progresión a esteatohepatitis, cirrosis y/o hepatocarcinoma? ¿Cuál es la utilidad y/o indicación del uso de marcadores genéticos en la práctica clínica habitual?

Ezequiel Ridruejo, Sebastián Figueroa 18

Pregunta 3 - ¿Cuál es la historia natural de la esteatosis simple y de la esteatohepatitis no alcohólica? ¿Cuáles son las consecuencias/complicaciones hepáticas y qué factores pueden modificar el riesgo? ¿Cuál es la asociación con enfermedades no hepáticas [enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes (DBT), cáncer no hepático, apnea del sueño, enfermedad renal crónica (ERC)]?

Alejandra Camino, Eduardo Fassio 21

Pregunta 4 - ¿La ingesta leve a moderada de alcohol aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas o extrahepáticas?

José Luis Fernández, Mario Tanno 31

Pregunta 5 - ¿Es recomendable el *screening* de HGNA en individuos con síndrome metabólico, diabetes u obesidad? ¿Con qué método/s se debería realiza el *screening* inicial?

Mabel Graffigna, Andrea Odzak 38

Pregunta 6 - ¿Qué métodos diagnósticos se utilizan para confirmar el diagnóstico, establecer el pronóstico hepático y de complicaciones no hepatológicas de HGNA? ¿Cuál es la eficacia de los métodos predictivos y no invasivos para detección de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis hepática?

Melisa Dirchwolf, Sebastián Ferretti 45

Pregunta 7 - ¿Cuál es la aplicabilidad y el rendimiento de los diferentes tipos de elastografía? ¿Existe alguna que sea mejor que las otras?

Raúl Adrover, Daniel Cocozzella 52

Pregunta 8 - ¿En qué paciente con HGNA se debería considerar el exámen histológico?

Mónica Marino, Gabriela Ruffillo 58

Pregunta 9 - ¿Qué información puede aportar el patólogo? ¿Cómo se diferencia la esteatohepatitis (NASH) de la esteatosis simple?

Alicia Godoy, Cecilia Lagües, Marcelo Amante 65

Pregunta 10 - ¿En qué pacientes con HGNA se debería implementar un programa de vigilancia para hepatocarcinoma? ¿Cuál/es son los métodos de *screening* para HCC recomendados?

Mirta Peralta, Nora Fernández 70

Pregunta 11 - ¿Cuál es la evidencia a favor del tratamiento con dieta en HGNA? ¿Existen estudios comparativos entre diferentes tipos de dieta? ¿Existe algún beneficio demostrado para el ejercicio, ya sea sólo o asociado a la dieta?

Dres Fernando Bessone, Marcelo Mesquida 77

Pregunta 12 - ¿Cuáles son los resultados sobre eficacia y seguridad del tratamiento con vitamina E y pioglitazona? ¿En qué subgrupo de pacientes podrían indicarse en la práctica clínica?

Javier Benavides, Alejandra Villamil 85

Pregunta 13 - ¿Cuáles son los resultados en pacientes con HGNA que reciben una cirugía bariátrica? ¿Existe alguna técnica que sea mejor que las otras o alguna contraindicación en algún subgrupo?

Inés Alonso, Beatriz Ameigeiras 94

Pregunta 14 - ¿Qué métodos y/o estrategia de seguimiento se recomienda en los pacientes con HGNA en tratamiento higiénico-dietético/farmacológico o quirúrgico? ¿Re-estratificaría la presencia de esteatosis y/o fibrosis?

Jorge Daruich, Paola Casciato 101

Pregunta 15 - ¿Cómo es la evolución de los pacientes con cirrosis por HGNA que reciben un trasplante hepático?

Fernando Cairo, Manuel Mendizabal 107

Pregunta 16 - Terapias farmacológicas en fases avanzadas de investigación clínica.

Juan A. Sorda, Fernando J Barreyro 112

Pregunta 17 - Características del HGNA en el niño y adolescente: epidemiología, prevalencia, historia natural, diagnóstico y tratamiento.

M. Cristina Cañero Velasco, Marcela Galoppo 121

Pregunta 18 - Existen características particulares en la biopsia del niño/adolescente con HGNA, en comparación con la del adulto?

Elena De Matteo 128

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) representará la próxima epidemia en Hepatología. Actualmente es considerada la enfermedad hepática crónica más frecuente en todo el mundo – con una prevalencia estimada de 20-30% en la población general—. Existen predicciones que vaticinan un aumento exponencial en su prevalencia global en las próximas décadas, acompañando a la epidemia global de sedentarismo y obesidad.

El HGNA engloba un amplio espectro de enfermedad (desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, cirrosis) y de complicaciones asociadas a la hepatopatía crónica avanzada tales como el hepatocarcinoma. En vistas de los significativos avances en el tratamiento de otras enfermedades hepáticas, como la erradicación o supresión de las hepatitis virales crónicas, se estima que el HGNA será la primera causa de indicación de trasplante hepático en el futuro cercano.

Ante el actual y futuro impacto del HGNA no sólo en la Salud Pública a nivel global, sino también en la consulta hepatológica de todos los días, es notable la necesidad de analizar datos epidemiológicos locales y establecer algoritmos de evaluación, diagnóstico, estimación de fibrosis, así como también de opciones de tratamiento que se adapten a la mejor evidencia científica disponible y a nuestro medio.

Teniendo en cuenta el creciente desafío que la enfermedad presenta para los colegas que practican medicina asistencial, la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado ha propiciado la confección de la "**Primer Guía Argentina de Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico**", invitando a especialistas en las distintas áreas-problema, y destinada a médicos clínicos, generalistas, gastroenterólogos y hepatólogos; así como también a los pacientes y a otros actores que participan en el proceso de toma de decisiones (financiadores, autoridades sanitarias de la Salud Pública y de las Obras Sociales), con el objetivo de profundizar el conocimiento y brindar las herramientas para la atención ambulatoria de estos pacientes.

Metodología de Evaluación

El método Delphi se seleccionó como método de evaluación de las recomendaciones propuestas por los autores responsables de cada Pregunta en estas Guías. Este método de recogida de información permite obtener la opinión de expertos ante una determinada consulta, facilitando la realización de recomendaciones cuando no se dispone de información robusta para la toma de decisiones clínicas.

Se realizaron 18 preguntas referidas a los 6 tópicos centrales: epidemiología, historia natural/factores de riesgo, pesquisa/métodos diagnósticos, tratamiento farmacológico/no-farmacológico e HGNA en Pediatría. Para asegurar la mayor objetividad posible en las recomendaciones de esta guía, las respuestas a cada pregunta fueron confeccionadas por dos pares en base al contenido redactado por los autores de cada sección. Este contenido fue posteriormente enviado al Grupo de Expertos para su calificación en base a sus conocimientos/opiniones.

Los criterios de evaluación para cada recomendación fueron los siguientes:

- (A): Aceptar la recomendación completamente.
- (B): Respaldar la recomendación con alguna salvedad.
- (C): Respaldar la recomendación con mayor salvedad.
- (D): Rechazar la recomendación con alguna salvedad.
- (E): Rechazar completamente la recomendación.

Finalmente, se expresa al final de cada sección las preguntas y sus respectivas respuestas, informando las Recomendaciones propuestas por los autores y el porcentaje de consenso entre los Expertos consultados.

Durante la realización del método Delphi dos expertos se abstuvieron de votar en determinadas preguntas. Uno de los expertos (Hepatólogo Pediatría) se abstuvo de votar en las preguntas

referidas a la temática de adultos; mientras que uno de los expertos en adultos se abstuvo de votar en las preguntas de temas pediátricos.

ABREVIATURAS

ALT, alaninoaminotransferasa.

AOS, apnea obstructiva durante el sueño.

ARFI, *acoustic radiation force impulse*.

AST, aspartatoaminotransferasa.

AUROC, área bajo la curva ROC.

BH, biopsia hepática.

BPGYR, *by-pass* gástrico en Y de Roux.

CAP, *control attenuation parameter*.

CCA, colangiocarcinoma.

CMA, consumo moderado de alcohol

CVC, cenicriviroc.

DBT, diabetes.

DM2, diabetes mellitus tipo 2.

EASL, *European Association for the Study of the Liver*

ECV, enfermedad cardiovascular.

ECR, ensayo controlado randomizado.

EHGNA, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

EHNA, esteatohepatitis no alcohólica.

ERC, enfermedad renal crónica.

ES, esteatosis simple.

F, grado de fibrosis ó estadio.

FXR, *Farnesoid X receptor*.

HBV, virus de la hepatitis B.

HCC, hepatocarcinoma.

HCV, virus de la hepatitis C.

HGNA, hígado graso no alcohólico.

HR, *hazard ratio*. Adj. HR, *adjusted hazard ratio*.

HTA, hipertensión arterial.

HTP, hipertensión portal.

HVPG, *hepatic venous pressure gradient*.

IC, intervalos de confianza.

IMC, índice de masa corporal.

IQR, *interquartile range*.

IR, insulino-resistencia.

MRE, *magnetic resonance elastography*.

MRI, *magnetic resonance imaging*.

NAFL, *nonalcoholic fatty liver*.

NAS, *NAFLD activity score*.

NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*.

NFS, *NAFLD fibrosis score*.

OCA, obeticholic acid.

OR, *odds ratio*. aOR, *adjusted odds ratio*.

PDFF, *proton density fat fraction*.

PNHS, *Pediatric NAFLD Histological Score*.

PNPLA3, *patatin-like phospholipase domain containing protein 3*.

PPAR, *peroxisomeproliferator-activated receptor*.

RM, resonancia magnética.

RR, riesgo relativo.

SM, síndrome metabólico.

SNP, *single nucleotide polymorphism*.

SWE, *shear wave elastography*.

TERT, *telomerase reverse transcriptase*.

TM6SF2, *transmembrane 6 superfamily member 2*.

VPN, valor predictivo negativo.

VPP, valor predictivo positivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Pregunta 1

¿Cómo es la definición actual de HGNA? ¿Cuál es la prevalencia e incidencia de HGNA a nivel global y en Argentina? ¿Cuál es la prevalencia en poblaciones especiales, como pacientes con síndrome metabólico, obesidad, diabetes tipo 2?

Esteban González Ballerga, Carlos Guma.

Definición de HGNA

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, y de la mano de la epidemia de obesidad a nivel mundial, se espera que prontamente se posicione como la primera causa de necesidad de trasplante hepático.

Se la define como la presencia de esteatosis (por imágenes o histología) en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y otras causas de esteatosis, como consumo de alcohol significativo, uso prolongado de medicación esteatogénica (tamoxifeno, amiodarona, entre otras) o desórdenes monogénicos hereditarios. Por lo tanto, el diagnóstico de HGNA es de exclusión.

El HGNA comprende un espectro de patologías que van desde la esteatosis simple (ES), una entidad relativamente benigna, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), considerada la cara más agresiva de este espectro con riesgo de fibrosis hepática progresiva, cirrosis y todas sus complicaciones, entre ellas el hepatocarcinoma. La diferenciación de estas dos entidades es histológica. La ES se caracteriza por la presencia de degeneración grasa predominantemente macrovesicular mayor o igual al 5% sin injuria hepatocelular en forma de balonización, en tanto que en la EH se evidencia esteatosis predominantemente macrovesicular mayor o igual al 5% asociada a inflamación lobulillar e injuria hepatocitaria (balonización), con o sin fibrosis (1). Esta última se considera la característica histológica más importante asociada a mortalidad hepática (2).

En la mayoría de estos pacientes, se evidencian comorbilidades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus y/o insulino-resistencia, hipertensión arterial y dislipidemia, todos factores de

riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (3), teniendo esto estrecha relación con la principal causa de muerte de este grupo, ECV.

Incidencia de HGNA

El HGNA es un problema importante de salud pública. Hay una escasez de información en cuanto a la incidencia de esta patología a nivel global. Hay algunos estudios al respecto en población asiática y en menor medida en países occidentales, con criterios muy disímiles para definir HGNA (ecografía, resonancia magnética nuclear, elastografía hepática). Un reciente meta-análisis que incluyó más de 8 millones de individuos de 22 países estimó que la incidencia de HGNA en Asia sería del orden de 52,34 por cada 1000 personas por año (IC 95%, 28.31-96.77), mientras que en países occidentales sería de alrededor de 28 por cada 1000 personas por año (IC 95%, 19.34-40.54) (4).

Prevalencia de HGNA

Su prevalencia a nivel mundial está aumentando en forma alarmante y a diferencia de lo mencionado en relación con su incidencia, hay un elevado número de estudios al respecto. Los reportes en este tema varían en diferentes análisis entre el 10-30% a nivel global y la variabilidad en estos números se debe a la metodología utilizada para establecer el diagnóstico de HGNA (4). Teniendo ésto en cuenta, Younossi *et al* observaron en el meta-análisis ya mencionado, que la prevalencia de esta enfermedad a nivel global es de aproximadamente 25% (IC 95%, 22.10-28.65) en la población adulta, utilizando para el diagnóstico métodos de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, ecografía). Aunque es una enfermedad frecuente en todos los continentes, las prevalencias más altas se reportaron en América latina (31%) y en el medio Oriente (32%), mientras que las zonas de menor prevalencia fueron reportadas en África (14%) (4). Por otro lado, es bien conocido que la prevalencia aumenta con la edad y son limitados los estudios en adultos mayores de 70 años.

Sabiendo que el diagnóstico de EHNA es histológico y que no es factible realizar estudios con biopsia hepática en población general, no hay análisis precisos de incidencia y prevalencia de EHNA entre los individuos con HGNA. Sin embargo, ha habido algunos intentos de estimar la prevalencia de EHNA por medios indirectos. En este sentido, al analizar la prevalencia global de

EHNA en pacientes con indicación de biopsia hepática, se estimó que ésta sería de alrededor del 60% (IC 95%, 47.55-69.73). Al analizar diferentes regiones, se observa que en Europa sería del 69% (IC 95%, 55.93-79.98), en Asia del 63% (IC 95%, 47.68-76.79) y en América del Norte del 60% (IC 95%, 49.56-70.72). La prevalencia de EHNA en pacientes con HGNA sin indicación clínica específica de biopsia hepática se estimó entre el 6.67% (IC 95%, 2.17-18.73) y 29.85% (IC 95%, 22.72-38.12). Teniendo en cuenta estos análisis, se podría estimar una prevalencia de EHNA en la población general en un rango del 1.5 al 6.45% (4).

No hay estudios robustos de incidencia y prevalencia de HGNA en Argentina. En una campaña de detección de salud hepática en la ciudad de Buenos Aires realizada en el año 2012, Fainboim et al detectaron esteatosis hepática por ecografía en 38.8% de 790 individuos evaluados, que tenían serología negativa para HBV y HCV y ausencia de consumo de alcohol significativo (5). Sin embargo, la prevalencia de HGNA pudo haber sido sesgada (sobrestimada), ya que la población que concurre en forma espontánea a una campaña de detección puede estimar que presenta un mayor riesgo de sufrir alguna patología hepática (73.5% de las personas evaluadas tenían IMC \geq 25) (5).

Prevalencia en poblaciones especiales

Los componentes que integran el síndrome metabólico (SM) no solo son altamente prevalentes en pacientes con HGNA, sino que también aumentan el riesgo de desarrollar HGNA. En este sentido se reconocen condiciones que tienen una asociación estrecha con la EHNA: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico, mientras que se han evidenciado en los últimos años otras que también se encuentran asociadas, como hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo, hipogonadismo, psoriasis, y resecciones pancreatoduodenales (6).

En el reciente meta-análisis ya mencionado, se evaluó la prevalencia de las condiciones más frecuentemente asociadas a HGNA, con los siguientes resultados: obesidad, 51.34% (IC 95%, 41.38-61.20), diabetes mellitus tipo 2, 22.51% (IC 95%, 17.92-27.89), dislipidemia, 69.16% (IC 95%, 49.91-83.46%), hipertensión arterial, 39.34%; (IC 95%, 33.15-45.88), SM, 42.54% (IC 95%, 30.06-56.05) (4).

Obesidad

La obesidad es el factor de riesgo más común y mejor documentado asociado a HGNA. Todo el espectro de obesidad, desde sobrepeso hasta obesidad mórbida, se asocia a HGNA. Estudios realizados en pacientes con obesidad mórbida que son sometidos a cirugía bariátrica y a los que se les realizó biopsia hepática en la misma intervención, evidenciaron una elevada prevalencia de HGNA. Un estudio en 1000 pacientes con obesidad mórbida demostró una prevalencia de HGNA del 80%, con un 65% de ES y un 14% de EHNA y/o fibrosis (7). Cabe destacar que estos pacientes son sometidos a tratamientos nutricionales meses previos a la intervención quirúrgica, por lo que se supone que la prevalencia estaría subestimada.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tienen una elevada prevalencia de HGNA, estimada entre el 45% y 75% en diferentes estudios (8) y hay fuerte evidencia que indica que estos pacientes tienen alto riesgo de desarrollar EHNA y de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas (cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma) (9,10). En estudios con biopsias seriadas, la diabetes mellitus fue el predictor más fuerte de progresión a EHNA y fibrosis hepática (11). Recientemente, se evaluó una cohorte de 1300 pacientes con HGNA confirmado por biopsia en Estados Unidos y se observó que la prevalencia de EHNA y fibrosis avanzada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 69% y 41%, respectivamente (12).

Por otro lado, la coexistencia de HGNA afecta negativamente la supervivencia de los pacientes con diabetes mellitus. En un estudio italiano se evidenció que los individuos con diabetes mellitus tenían 3 veces más riesgo de morir por enfermedad hepática crónica, principalmente debido a HGNA (13). En esta misma línea, un estudio escocés documentó que el HGNA fue la causa más frecuente de enfermedad hepática en diabéticos y que la diabetes mellitus se asociaba fuertemente en estos pacientes a admisiones hospitalarias, con mayor morbimortalidad (14).

Síndrome metabólico

La prevalencia de HGNA en síndrome metabólico es muy elevada y como tal, el HGNA es considerado como la manifestación hepática del síndrome metabólico. En pacientes con HGNA, se observó que la presencia de síndrome metabólico es un predictor independiente de mortalidad global, hepática y cardiovascular, al compararlos con pacientes con HGNA sin

síndrome metabólico (15). Los mismos autores también señalan que la causa cardiovascular es la primera causa de muerte en estos pacientes, con HGNA y síndrome metabólico.

Recomendaciones:

1. Se define al HGNA como la presencia de esteatosis (por imágenes o histología) en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y otras causas secundarias de esteatosis hepática (consumo de alcohol significativo, uso prolongado de medicación esteatogénica) o desórdenes monogénicos hereditarios.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

El HGNA comprende un espectro de patologías que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis y la diferenciación de estas dos variantes es histológica.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. La prevalencia de HGNA es elevada y se ha evidenciado un incremento importante de la misma en los últimos años. Se estima en 25% a nivel global en población adulta y actualmente representa la enfermedad hepática crónica más frecuente.

Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES*. (A): 33%. (B): 33%. (C): 33%.

*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la respuesta, sin embargo los comentarios/sugerencias en cuanto a las salvedades están dirigidas al agregado de datos en prevalencia nacional y en poblaciones especiales. Dos expertos se abstuvieron de votar.

REFERENCIAS

- 1- Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison S, Brunt E, Sanyal A. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328-357.
- 2- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-397.e10.
- 3- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-285.
- 4- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
- 5- Fainboim H, Tadey I, Dirchwolf M, et al. Primer estudio en la población de Buenos Aires de prevalencia de virus B, virus C y esteatosis hepática no alcohólica. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2013; 43 (Supp. 1):S14.
- 6- Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:1021-1032.
- 7- Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11:137-141.
- 8- Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018; 68:335–352.
- 9- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:330–344.
- 10- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62: S47–64.
- 11- McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62:1148–1155.

- 12- Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015; 38:1347–1355.
- 13- Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1020–1025.
- 14- Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016; 64:1358–1364.
- 15- Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism*. 2013; 62:352-360.

Pregunta 2

¿Qué alteraciones genéticas se asocian con un aumento del riesgo de progresión a esteatohepatitis, cirrosis y/o hepatocarcinoma? ¿Cuál es la utilidad y/o indicación del uso de marcadores genéticos en la práctica clínica habitual?

Ezequiel Ridruejo, Sebastián Figueroa.

En esta área en particular, el interés está puesto en la identificación de variantes genéticas que permitan identificar de manera temprana a aquellas personas con HGNA, en riesgo de progresión a NASH y cirrosis, o de desarrollar un hepatocarcinoma, de modo que se puedan planificar intervenciones apropiadas para evitar o retrasar estas complicaciones.

La gran cantidad de información surgida en los últimos años, fruto de la investigación básica en el área de genética, nos permite ser optimistas en relación a las posibles aplicaciones de la misma en la investigación clínica, y eventualmente en la práctica diaria, en un futuro cercano.

El riesgo de desarrollar una enfermedad está determinado por la susceptibilidad genética que conlleva un individuo. Sin embargo, no todos los individuos con susceptibilidad genética se manifiestan con la enfermedad, lo que sugiere que el fenotipo (enfermedad) es el resultado de interacciones complejas entre los genes y el medio ambiente (1,2). La mayoría de las enfermedades actuales más prevalentes, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la obesidad, generalmente se heredan en un modo multifactorial, en el que interviene una combinación de factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales. Las afecciones complejas, multifactoriales, no siempre se manifiestan con la enfermedad a pesar de que el individuo conlleva la susceptibilidad genética, poniendo el énfasis en los riesgos ambientales que interactúan. Sin embargo, es importante identificar la susceptibilidad genética, ya que confiere un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en un individuo.

La búsqueda de factores genéticos asociados al desarrollo de enfermedad por hígado graso no alcohólico y de indicios genéticos que permitan pronosticar su evolución con y sin intervención terapéutica, han sido motivo de múltiples estudios de investigación.

El estudio de genes candidatos, que utilizan el enfoque de casos y controles, ha identificado genes que son modificadores de la sensibilidad/resistencia a la insulina (IRS-1, ENPP1, GCKR,

PPARG, TCF7L2, SLC2A1), modificadores de los niveles de reflujo de ácidos grasos y triglicéridos (SLC27A5, LIPN1, MTP, PEMT, ADIPOQ, APOC3, TCF7L2, APOE3, NR1 / 2, PXR, PPARA, FADS1), modificadores del estrés oxidativo (HFE, SOD2, GCLC, MRP2 (ABCC2), MTHFR), modificadores de la respuesta de endotoxinas (TLR4, CD14), modificadores de la actividad de las citoquinas (TNF, sTNFr-2, FDFT1, IL6) y finalmente, modificadores de la fibrogénesis (AGT, ATGR1, KLF6, TGFb1, COL13A1, CDKN1A). Con los avances en las tecnologías genómicas, ahora es posible observar variantes a nivel de genoma completo para desentrañar de manera imparcial las variantes causales asociadas con la enfermedad.

Tal vez las secuencias SNPs (del inglés *single nucleotide polymorphisms*, polimorfismos de nucleótido único) más estudiadas hasta el momento, sean el polimorfismo rs58542926 en el gen TM6SF2 (*transmembrane 6 super family member 2*) (3,4), y la variante rs738409 del gen PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain containing protein3*) (5). Esta última, se asocia con un aumento de la grasa hepática en todas las etnias que fueron estudiadas (europeos, hispanos y afroamericanos). El portador del alelo minoritario "G" confirió un aumento doble del contenido de triglicéridos hepáticos (HTGC). El gen PNPLA3 exhibe actividad de lipasa contra los triglicéridos en los hepatocitos y esta variante de sentido erróneo (I148M) da como resultado la pérdida de la función y promueve la esteatosis hepática al limitar la hidrólisis de triglicéridos. La detección de esta variante genética ha sido evaluada tanto como prueba de diagnóstico, como así también como predictor no invasivo e independiente de respuesta a diferentes intervenciones terapéuticas.

Zhou y colaboradores (6), desarrollaron un sistema de puntuación, NASHClinLipMetscore, en el que se tiene en cuenta no solo metabolitos plasmáticos como glutamato, isoleucina, insulinemia, entre otros, sino que incluye también características genéticas del sujeto en estudio. La incorporación de genotipos de rs738409 permite estimar la presencia de NASH con una AUROC de 0,866 (IC 95%, 0,820-0,913).

Kotronen y colaboradores (7), al combinar datos clínicos, bioquímicos y genéticos (genotipos rs738409), pudieron estimar un aumento de esteatosis hepática con una sensibilidad de 86% y una especificidad de 71%. Sin embargo, al evaluar cual era el aporte de la información genética agregada, se observó que esta solo mejora en un 1% la precisión diagnóstica del score.

Recientemente, Sookoian S. y colaboradores (8), demostraron que el déficit de betaína, y la presencia de una variante de sentido erróneo (rs1805074-p.Ser646Pro) en la dimetilglicina deshidrogenasa mitocondrial (DMGDH), que es quien modula los niveles de betaína y otros metabolitos relacionados, se asocian con la gravedad del HGNA.

La misma autora, junto al Dr. Pirola, en un meta-análisis publicado en *Hepatology* en 2011, demostró que con la evidencia disponible en ese momento ya se podía confirmar que la presencia de la variante I148M (rs738409 C/G) en el gen PNPLA3, es un importante modificador de la historia natural del HGNA en las diferentes poblaciones analizadas alrededor del mundo (9).

La estimación o estratificación de respuestas a una determinada intervención terapéutica, según las características genéticas del sujeto en cuestión, es sin dudas un área de especial interés y de actual estudio, pero su gran complejidad no ha permitido aún llegar a conclusiones de valor indiscutido.

Recomendación:

1. Si bien el uso de pruebas genéticas luce alentador y muy desafiante para identificar a pacientes en riesgo de desarrollar formas más agresivas de la enfermedad o mayores complicaciones, por el momento no se las puede recomendar para su uso en la práctica clínica. Se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de estos marcadores en el manejo del HGNA.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, Mukherjee R, Reddy DN, Rao PN. The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5:147-158.

2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:11-20.
3. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46:352-356.
4. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet* 2014; 46:345-351.
5. Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:1461-1465.
6. Zhou Y, Orešič M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hysalo J, Arola J, et al. Noninvasive detection of nonalcoholic steatohepatitis using clinical markers and circulating levels of lipids and metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1463-1472.
7. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137:865-872.
8. Sookoian S, Puri P, Castaño GO, Scian R, Mirshahi F, Sanyal AJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine-insufficiency. *Liver Int* 2016.
9. Sookoian S, Pirola C. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-1894.

HISTORIA NATURAL Y FACTORES DE RIESGO

Pregunta 3

¿Cuál es la historia natural de la esteatosis simple y de la esteatohepatitis no alcohólica? ¿Cuáles son las consecuencias/complicaciones hepáticas y qué factores pueden modificar el riesgo? ¿Cuál es la asociación con enfermedades no hepáticas [enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes (DBT), cáncer no hepático, apnea del sueño, enfermedad renal crónica (ERC)]?

Alejandra Camino, Eduardo Fassio.

Históricamente, se consideraba que la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por “*nonalcoholic steatohepatitis*”) era la variante con mayor riesgo de evolucionar a la fibrosis hepática severa o cirrosis y todas sus complicaciones, incluyendo el hepatocarcinoma (HCC); mientras que la esteatosis simple (NAFL, por “*non alcoholic fatty liver*”) era una entidad de curso más benigno, no progresivo. Esta afirmación se basaba en los hallazgos de dos estudios de Dinamarca, que habían comparado la incidencia de cirrosis y la mortalidad en cohortes de pacientes con NAFL y con esteatosis simple de etiología alcohólica (1,2). En ambos, observaron que la incidencia de cirrosis era muy baja en el grupo NAFL [1.2% a 20 años (2)] y significativamente menor que en el grupo alcohólico. Además, la sobrevida del grupo NAFL no había sido diferente a la de la población control danesa (1). Sin embargo, dos estudios recientes mostraron que 44% y 64% de los pacientes que tenían NAFL en la biopsia inicial habían progresado a NASH (incluso con fibrosis septal en una proporción de casos) en la biopsia final, efectuada en promedio 4 y 7 años más tarde (3,4). En general, esto se había asociado a un deterioro de los factores metabólicos en los pacientes afectados (ejemplo, desarrollo de diabetes). Estos hallazgos confirmaron que las variantes NAFL y NASH no son “compartimientos estancos” sino que puede haber evolución de una a la otra.

La evolución de la fibrosis hepática durante el seguimiento en pacientes con HGNA ha sido evaluada en estudios de cohorte longitudinal con biopsias pareadas (5-7) y recientemente una revisión sistemática analizó a 11 de ellos, incluyendo 411 pacientes (150 con NAFL, 261 con NASH), con un lapso medio aprox. entre biopsias de 6 años) (8). Se demostró progresión de la fibrosis en 34% de los pacientes, estabilidad en 43% y regresión en 23%. La única variable basal

asociada en forma significativa con fibrosis progresiva fue hipertensión arterial (OR, 1.94, IC 95, 1.0-3.74). Se analizaron también las tasas de progresión de la fibrosis/año en pacientes con F0 en la biopsia basal; y esto permitió estimar que se requerirían 14.3 y 7.1 años, en pacientes con NAFL y NASH, respectivamente, para progresar de un estadio al siguiente (8).

Recientemente, algunos estudios han sugerido que el grado de fibrosis hepática basal [y no otros rasgos histológicos como el *NAFLD activity score* (NAS) o la presencia de NASH] es el mayor determinante de las consecuencias/complicaciones hepáticas (cirrosis, HCC) y también se asocia en forma significativa con la mortalidad global (9-11). En un estudio multicéntrico que incluyó 619 pacientes (seguimiento medio de 12.6 años), Angulo et al investigaron la relevancia pronóstica de los hallazgos de la biopsia hepática basal. Los 2 resultados analizados (mortalidad global o trasplante hepático; y complicaciones hepáticas) se asociaron en forma independiente con el grado de fibrosis y no con otros rasgos como esteatosis, balonización, NAS, NASH versus no NASH, etc (9). Similarmente, Ekstedt et al, de Suecia, evaluaron el NAS y el grado de fibrosis en la biopsia basal como marcadores pronósticos de mortalidad global y específica en una cohorte de 229 pacientes con un seguimiento medio de 26.4 años (10). Los pacientes con NAS de cualquier grado (0 a 8) pero con fibrosis F0-F2 no tuvieron un aumento significativo de la mortalidad global ni cardiovascular, con respecto a la población de referencia; mientras que los pacientes con F3-F4, independientemente del NAS, tuvieron una mortalidad global aumentada (HR 3.3, IC 95, 2.3-4.8), así como también cardiovascular y de causa hepática (10). En un estudio más reciente, el grupo sueco analizó una cohorte de 646 pacientes con biopsia basal y seguimiento medio de 20 años para investigar el efecto de la presencia de NASH y el estadio de fibrosis sobre la mortalidad global y la morbilidad hepática (11). Pacientes con estadios F2, F3 y F4 en la biopsia basal tuvieron mortalidad global aumentada en forma significativa con respecto a los controles (a diferencia de pacientes con F0 y F1). Durante el seguimiento, 12% de los pacientes y 2% de los controles desarrollaron hepatopatía severa ($p < 0.001$), con riesgo aumentado a partir del estadio F2 basal. Aunque hubo una fuerte concordancia entre estadios mayores de fibrosis y presencia de NASH (94% entre los pacientes con F4, 35% entre aquellos con F0); adicionar la presencia de NASH no le agregó significancia al riesgo de mortalidad global o morbilidad hepática, dado por el grado de fibrosis (11).

Los pacientes con cirrosis compensada por NASH pueden desarrollar todas las complicaciones clásicas. En un estudio prospectivo, presentaron menor incidencia de ascitis, de HCC y de mortalidad global, aunque mayor mortalidad cardíaca, en comparación con cirróticos por HCV (12). En otro estudio prospectivo, la incidencia anual acumulativa de HCC en la cirrosis por NASH fue de 2.6% (13). Varias publicaciones han descripto que los pacientes con HCC por HGNA son de mayor edad, con tumores de mayor diámetro, estadio más avanzado y un mayor porcentaje de ellos no estaban inmersos en programas de vigilancia en el momento del diagnóstico que los de otras etiologías. Otra diferencia observada es un menor porcentaje de cirrosis subyacente en el HCC por HGNA que en los otros grupos etiológicos (14,15).

En la última década, ha surgido evidencia sustancial que la enfermedad del HGNA es multi-sistémica, afectando órganos extra-hepáticos. La mayoría de las muertes en pacientes con HGNA son atribuibles a ECV. Recientes meta-análisis mostraron que el aumento en la mortalidad global en 57% es debido a la ECV y a causas hepáticas, con un incremento en 2 veces de la DBT tipo II incidental y de la ERC (16,17).

HGNA y diabetes: A pesar de que el HGNA está asociado fuertemente con la obesidad, la insulino-resistencia (IR) y la DBT tipo II, algunas personas con HGNA no son obesas ni diabéticas. Sin embargo, en pacientes que presentan IR, obesidad e hígado graso simultáneamente, se observó un incremento de 14 veces en la incidencia de DBT tipo II (versus 3.9, 1.6 y 2.4 veces en aquellos con IR, obesidad o HGNA aislados) (18). En una cohorte ocupacional de Corea, se observó que en pacientes que tuvieron resolución del hígado graso (evaluado por ultrasonografía), no hubo aumento del riesgo de DBT incidente; mientras que el desarrollo de HGNA se asoció con una incidencia aumentada de DBT tipo II (aOR, 2.49, IC 95, 1.5-4.1) ($p < 0.001$) (19).

HGNA y enfermedad cardiovascular: En un reciente meta-análisis de 27 estudios transversales, se reportó una fuerte asociación entre HGNA y marcadores subclínicos de aterosclerosis, como incremento del espesor íntima-media (16 estudios), incremento de la calcificación arterial coronaria (7 estudios), empeoramiento de la vasodilatación mediada por flujo (7 estudios) y la rigidez arterial (6 estudios). Estas asociaciones fueron independientes de factores de riesgo cardiovascular clásicos y de las características del síndrome metabólico (20). Los estudios

además mostraron que la presencia y severidad de la fibrosis hepática es el mayor determinante de la mortalidad global y específica cardiovascular. Algunos de estos estudios reportaron que los pacientes con NASH, pero no aquellos con NAFL, vieron incrementado el riesgo de mortalidad global y cardiovascular en comparación con la población de referencia. El compromiso cardiovascular comprende anomalías en el metabolismo miocárdico que llevan a disfunción ventricular izquierda de tipo diastólica (21), arritmias cardíacas (fibrilación auricular, síndrome de Qtc prolongado) y esclerosis valvular aórtica (22). Cabe remarcar que las alteraciones metabólicas cardíacas habitualmente ocurren antes de la evolución a la cirrosis y a la hipertensión portal, sugiriendo que no se deben a los consecuentes cambios en las condiciones hemodinámicas intrahepáticas.

HGNA y enfermedad renal crónica: Una revisión sistemática y meta-análisis incluyó 20 estudios horizontales que habían comparado la prevalencia de ERC entre pacientes con HGNA (sin cirrosis) y controles; y 13 estudios de cohorte longitudinal que habían comparado la incidencia (17). HGNA se asoció con un riesgo aumentado de prevalencia de ERC (OR 2.12, IC 95%, 1.7-2.7) y de ERC incidente (HR 1.79, IC 95%, 1.6-1.9) con respecto a los controles. Al analizar los estudios con diagnóstico histológico, se observó que los pacientes con NASH tuvieron mayor prevalencia e incidencia de ERC que aquellos con NAFL. Además, que los pacientes con fibrosis avanzada (F3) tuvieron una prevalencia 5 veces mayor e incidencia 3 veces mayor de ERC que aquellos con F0-F2. Todos los análisis fueron no afectados por presencia de DBT u otros factores de riesgo (17).

HGNA y síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (AOS): El síndrome de AOS es una condición clínica caracterizada por episodios recurrentes de apnea e hipopnea, dando lugar a hipoxia intermitente durante el sueño. Diversos estudios han encontrado una asociación entre la severidad de AOS y la del HGNA, siendo el grado de hipoxemia el determinante en este caso. La prevalencia de AOS fue mayor en pacientes con HGNA y fibrosis F2-F4 que en estadios menores (72 versus 44%, $p=0.04$) (23). En otro estudio, AOS fue fuertemente asociada con NASH y con fibrosis > F1 en el análisis multivariado, independientemente de otros factores de riesgo tales como edad, género, IMC, DBT y ALT (24).

HGNA y cáncer no hepático: En pacientes con HGNA, la segunda causa de muerte son las enfermedades malignas. La relación con cáncer colorrectal (CCR) es la más investigada. Estudios horizontales mostraron mayor prevalencia de CCR y de neoplasia colorrectal avanzada (CCR + adenoma vellosa o con displasia de alto grado) en pacientes con HGNA que en controles (25,26); y un estudio longitudinal en mujeres coreanas mostró también una mayor incidencia de CCR en las pacientes con HGNA (RR 3.08, IC 95%, 1.02-9.34) (27). Otro estudio recientemente publicado analizó la tasa de incidencia de cáncer en una cohorte de más de 25.000 individuos (34% de ellos con HGNA) con un seguimiento mediana de 7.5 años. Luego de ajustar los factores demográficos y metabólicos, HGNA mostró una fuerte asociación con 3 cánceres: HCC; CCR en hombres (HR 2.01, IC 95%, 1.1-3.7, $p=0.02$); y cáncer de mama en mujeres (HR 1.92, IC 95%, 1.1-3.2, $p=0.01$) (28).

La asociación entre HGNA y riesgo aumentado de otros cánceres (esofágico, gástrico, pancreático, renal y de próstata) es menos probada y podría ser mediada por la obesidad central, IR y estado inflamatorio crónico.

Recomendaciones:

1. La esteatohepatitis no alcohólica se asocia a una mayor tasa de progresión de la fibrosis hepática que la esteatosis simple pero estas variantes no son compartimientos estancos y los pacientes pueden evolucionar de una a la otra.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. El grado de fibrosis hepática inicial es el mayor determinante del pronóstico hepático.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

3. El grado de fibrosis hepática inicial podría también tener influencia sobre varias consecuencias no hepáticas, como mortalidad global, aterosclerosis, ECV, ERC y apnea obstructiva del sueño.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 25%. (C): 25%

4. HGNA se asocia a un riesgo aumentado de aterosclerosis subclínica, ECV, DBT, ERC, cáncer colorrectal y de mama en la mujer. Estrategias de cribado de todas estas condiciones deberían ser implementadas en pacientes con HGNA.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%

REFERENCIAS

1. Dam Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut 2004; 53:750-755.
2. 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; 44:1236-1243.
3. 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; 62:1148-1155.

4. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2003; 59:550-556.
5. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820-826.
6. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-138.
7. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-873.
8. 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; 13:643-654.
9. Angulo P, Kleiner DE, Dam Larsen S, et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-397.
10. Ekstedt M, Hagström 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; 61:1547-1554.
11. Hagström 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; 67:1265-1273.
12. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:682-689.
13. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
14. 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; 14:124-131.

15. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63:827-838.
16. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43:617-649.
17. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS Med* 2014; 11:e1001680.
18. Sung KC, Jeong WS, Wild SH, et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diab Care* 2012; 35:717-722.
19. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3637-3643.
20. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230:258-267.
21. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58:757-762.
22. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9:e88371.
23. Petta S, Marrone O, Torres D, et al. Obstructive sleep apnea is associated with liver damage and atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Plos One* 2015; 10:e0142210.
24. Pulixi EA, Tobaldini E, Battezzati PM, et al. Risk of obstructive sleep apnea with daytime sleepiness is associated with liver damage in non-morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Plos One* 2014; 9:e96349.
25. Lin XF, Shi KQ, You J, et al. Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. *Mol Biol Rep* 2014; 41:2989-2997.
26. Wong, VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60:829-836.

27. Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:91-95.
28. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68:140-146.

Pregunta 4

¿La ingesta leve a moderada de alcohol aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas o extrahepáticas?

José Luis Fernández, Mario Tanno

1. ¿Cuáles son los criterios para definir el consumo moderado de alcohol?

Pese a la importancia de definir el consumo moderado de alcohol (CMA), no hay unanimidad en cuanto al umbral aceptado. Clásicamente se define la ingesta de 3 tragos diarios en el hombre y 2 en la mujer (o sus equivalentes semanales de 21 y 14 tragos, respectivamente) como la divisoria para considerar que se trata de un hígado graso no alcohólico (HGNA).¹ Sin embargo, difiere la cantidad de alcohol contenida en un trago estándar. Para el *National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism* ésta es de 14 gramos,² en tanto que la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) sugiere uniformarla en 10 gramos.³ Esto implica la inconsistencia en las definiciones asumidas en la literatura.⁴ Si bien hay autores que consideran que el riesgo de mortalidad se incrementa por encima de 24 gramos diarios en el hombre y 12 gramos en la mujer,⁵ la mayoría de los trabajos publicados optan por un límite de 30 ó 40 gramos diarios. Hay consenso general en que el consumo pesado en forma episódica, entendiéndose por tal el consumo de más de 60 gramos en una ocasión, o el consumo hasta embriagarse, definida como el consumo de cinco o más tragos en el hombre y cuatro o más en la mujer en un período de unas 2 horas, son factores de riesgo significativos independientemente del consumo total en la semana.³

Hay varias dificultades al recabar el consumo de alcohol que influyen en los resultados de los estudios. Este dato está sujeto al sesgo del recuerdo, sobre todo en cuanto a la duración y el tipo de consumo, al sesgo de la selección, dado que abstinentes actuales pueden haber sido alcoholistas en el pasado, y al subregistro del consumo.³ Si bien es frecuente encontrarlo en los estudios, no se recomienda establecer un umbral uniforme para hombres y mujeres.⁶ También debe tenerse en cuenta que el CMA ha sido relacionado con otros factores favorables, como mejor estado socioeconómico, mejor educación, más actividad física y menos obesidad,⁷ y que su patrón debe ajustarse por diversos confundidores en una aproximación holística.^{6,8}

Esta variabilidad en los registros, sumada a la escasez de estudios prospectivos y a la abundancia de estudios observacionales de corte transversal, hace que, basándose en el sistema GRADE, la mayoría de las evidencias en las cuestiones críticas o importantes sean de baja calidad, dificultando la realización de recomendaciones.⁹

2. ¿El consumo moderado de alcohol previene el desarrollo de hígado graso?

Desde hace varios años se ha sostenido que el CMA se asocia a mayor sensibilidad a la insulina, en un ensayo clínico de calidad baja, y a menor prevalencia de síndrome metabólico, en un meta-análisis de calidad moderada.^{10,11} Éstos podrían ser mecanismos por los cuales el CMA prevendría el desarrollo de HGNA. En esta cuestión que se considera importante, un meta-análisis de calidad alta que agrupa 16 estudios de corte transversal y un estudio de cohorte de calidad moderada muestran que el CMA se asocia con una menor prevalencia de HGNA.^{12,13}

También hay múltiples evidencias, con calidad alta, de que el CMA confiere efectos cardioprotectores a los sujetos sanos y a los pacientes con alto riesgo cardiovascular.¹⁴⁻¹⁷ Esta asociación entre el CMA y la prevención cardiovascular primaria y secundaria es independiente de los factores confundidores (abstinentes que dejaron de beber por razones de salud, estado o socioeconómico). Otras patologías, como la diabetes tipo 2, la demencia y la osteoporosis también podrían estar influidas positivamente por el CMA. Como contrapartida, existiría una modesta pero significativa asociación entre el CMA y el riesgo de algunos cánceres (tractos respiratorio alto y gastrointestinal, mama).¹⁵ Algunos estudios más recientes que utilizaron modernos métodos epidemiológicos no han encontrado un efecto protector y el último análisis sistemático de calidad alta, abarcando 195 países desde 1990 hasta 2016, mostró que el riesgo de muerte, por todas las causas y específicamente por cáncer, crece con el aumento de los niveles de consumo, sugiriendo que el nivel de ingesta que minimiza la pérdida de salud es cero.¹⁸

Independientemente, entonces, de un posible efecto protector del CMA contra el desarrollo de HGNA, la ingesta de alcohol, aún en niveles moderados, es motivo de controversia actual. Hasta tanto no se resuelva esta controversia acerca del impacto real del CMA sobre los eventos cardiovasculares, la mortalidad y el desarrollo de HGNA en la población general, la elección del

CMA debe basarse en consideraciones individuales, tomando en cuenta su influencia en la salud y la dieta, el riesgo de alcoholismo y abuso, su influencia en el comportamiento, y su relación con la edad y el estilo de vida. Los médicos y profesionales de la salud pueden no intervenir ante un CMA, salvo en el caso de que se trate de sujetos con aumentos de riesgo específicos. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de cáncer de mama o enfermedad cardiovascular temprana deberían discutir los hábitos de consumo con su médico. El consumo de alcohol debe desaconsejarse en algunas situaciones particulares (niños, adolescentes, embarazo, lactancia y alcoholismo en recuperación).¹⁵

3. ¿El consumo moderado de alcohol agrava la evolución del hígado graso?

En este punto crítico para el tema en cuestión, varios estudios de corte transversal y de cohorte de calidad baja han señalado que, en los pacientes con HGNA, el CMA disminuye o no aumenta el riesgo cardiovascular^{19,20} y mejora la fibrosis.^{21,22} Otros autores, en cambio, encontraron un efecto perjudicial del CMA en la evolución del HGNA. Cuatro estudios de cohorte, de calidad moderada, señalan una mayor progresión de la fibrosis,²³ una menor posibilidad de resolución de una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA),²⁴ un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular en cirróticos con EHNA,²⁵ y un aumento de eventos hepáticos severos⁸, respectivamente.

Si, por un lado, las evidencias favorables son de calidad baja, por el otro, las desfavorables no están exentas de debilidades. La mayor progresión de la fibrosis y la menor posibilidad de resolución de una EHNA fueron evaluadas en un número reducido de pacientes, el riesgo estuvo relacionado con la ingesta episódica pesada y el consumo de alcohol solo fue correctamente evaluado al comienzo del estudio y no a lo largo del seguimiento.^{23,24} El mayor riesgo de carcinoma hepatocelular fue estudiado en pacientes ya cirróticos lo cual limita los resultados a un porcentaje reducido de la vasta población con HGNA.²⁵

El estudio de calidad más alta es el que comunicó un aumento de eventos hepáticos severos, porque estuvo basado en la población general e incluyó una cohorte prospectiva de 6.732 individuos, representativa de los habitantes de Finlandia, país en que fue llevado a cabo. En base a los registros nacionales a lo largo de trece años, se evaluaron los factores metabólicos que predecían las complicaciones hepáticas severas, estratificados por el consumo basal de

alcohol. Tampoco en este estudio se registraron las variaciones de consumo a lo largo del tiempo. Si bien el CMA fue un predictor independiente de internación, mortalidad y cáncer hepático, el aumento de riesgo fue leve (*hazard ratio* 1,002 (IC 95% 1,002-1,003) y estuvo vinculado a otros factores (edad y tabaquismo) y a otros componentes del síndrome metabólico (circunferencia de cintura, relación del colesterol total y LDL y HOMA). Los autores concluyen que son múltiples los factores influyentes en el riesgo de una enfermedad hepática severa y que son insuficientes los parámetros aislados para evaluar a estos pacientes.⁸

En síntesis, la cuestión sobre el beneficio, inocuidad o perjuicio del CMA en pacientes con HGNA no está resuelta y los resultados favorables en estudios de corte transversal garantizan la necesidad de mejores estudios prospectivos.⁶ Para algunos autores, la reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes podría compensar los potenciales daños hepáticos.⁶ Para otros, no se debe recomendar el CMA a pacientes con HGNA porque no solo no protege contra el daño hepático sino que lo empeora.²⁶

Recomendaciones

1. Un límite de 30 gramos diarios en el hombre y 20 gramos diarios en la mujer (o su equivalente de 210 y 140 gramos semanales) es razonable para definir el CMA. Es importante detectar el consumo severo en forma episódica y el consumo hasta embriagarse como factores de riesgo significativos e independientes.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. La elección del CMA debe basarse en consideraciones individuales, tomando en cuenta su influencia en la dieta, el riesgo de alcoholismo y abuso, su influencia en el comportamiento, y su relación con la edad y el estilo de vida.

Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES*. (A): 33%. (B): 66%

*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la respuesta, sin embargo los comentarios/sugerencias en cuanto a las salvedades están dirigidas al estilo de la afirmación y a lo impreciso del concepto. Dos expertos se abstuvieron de votar.

3. Las evidencias a favor o en contra para recomendar el CMA en pacientes con HGNA son insuficientes.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. 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; 67:328-357.
2. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. What is a standard drink? https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioner/pocketguide/pocket_guide2.htm.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69:154-181.

4. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012; 107:976-978.
5. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:437-445.
6. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology* 2017; 65:2090-2099.
7. Mukamal KJ, Ding EL, Djousse L. Alcohol consumption, physical activity, and chronic disease risk factors: a population based cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2006; 6:118.
8. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Färkkilä M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology* 2018; 67:2141-2149.
9. McMaster University. GRADE online learning modules. <http://cebgrade.mcmaster.ca/>
10. Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008; 51:1375-1381.
11. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2009; 204:624-635.
12. Cao G, Yi T, Liu Q, Wang M, Tang S. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: a meta-analysis. *Peer J* 2016; 4:e2633.
13. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015; 62:921-927.
14. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol* 2013; 48:270-277.
15. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:487-504.
16. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes. A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2015; 163:569-579.

17. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacovello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women. An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166:2437-2445.
18. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392:1015-1035.
19. Sinn DH, Gwak G-Y, Cho J, et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2014; 234:270-275.
20. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017; 153:1260–1272.
21. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52:159-165.
22. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34:129-135.
23. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:366-374.
24. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Among patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1511-1520.
25. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi T A-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972-1978.
26. Bellentani S, Bedogni G, Tiribelli C. Two drinks per day does not take your fatty liver away. *Hepatology* 2018; 67:2072-2073.

PESQUISA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Pregunta 5

¿Es recomendable el *screening* de HGNA en individuos con síndrome metabólico, diabetes u obesidad? ¿Con qué método/s se debería realiza el *screening* inicial?

Mabel Graffigna, Andrea Odzak

La prevalencia global de HGNA se estima en 25% de la población y en América del Sur se halla cercana al 30%⁽¹⁾. Numerosos estudios demuestran que la prevalencia de HGNA es mayor en individuos portadores de componentes de síndrome metabólico (SM), obesidad y /o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo superior al 70% entre los sujetos obesos o con DM2^(2,3).

El HGNA es considerada como la “manifestación hepática” del SM.⁽¹⁾ Si bien en los últimos años ha habido un cambio de paradigma y se considera que el HGNA puede preceder al SM y a sus complicaciones cardiometabólicas^(4,5); recientes estudios mostraron que los individuos con HGNA y SM tienen mayor mortalidad global que los pacientes sin SM y que por cada componente de síndrome metabólico que poseen, el riesgo aumenta de manera gradual⁽⁶⁾.

La obesidad y la ganancia de peso se asocian con progresión de la fibrosis en pacientes con HGNA y hay evidencia que sugiere mayor prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y de estadios avanzados de fibrosis en pacientes con DM2^(7,8).

Recientemente se han publicado meta-análisis que evalúan la evolución de los pacientes con HGNA. La evidencia indica que los pacientes con HGNA presentan mayor mortalidad que los pacientes sin HGNA, y en particular, aquellos que tienen fibrosis significativa (F2 o más) tienen mayor mortalidad cardiovascular y por cáncer no hepático^(9,10). Además, existe evidencia de que cuando la fibrosis hepática es más avanzada hay mayor asociación con DM2⁽¹¹⁾ e insuficiencia renal crónica^(12,13). La mortalidad asociada a la hepatopatía también se encuentra relacionada a estadios avanzados de fibrosis^(1,7,9).

La ecografía hepática es el estudio de imágenes utilizado con más frecuencia para identificar HGNA debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad y bajo costo, con una sensibilidad de casi el 100% y una especificidad del 90% cuando el contenido de grasa hepático es mayor del 20%⁽¹⁴⁾. Es un estudio fácilmente aplicable como método de *screening* si se desea

evidenciar esteatosis. Sin embargo, una de las limitaciones de la ecografía es la baja sensibilidad cuando la esteatosis es menor al 20% y/o cuando el paciente es obeso; como así también la ecografía es incapaz de distinguir el grado de fibrosis hepática subyacente.

Numerosos estudios han demostrado que las alteraciones de las enzimas hepáticas no tienen correlato con la presencia de grasa hepática como así tampoco con el grado de fibrosis. Por tal motivo, el estudio de las aminotransferasas no puede considerarse un método eficaz de *screening* ⁽¹⁵⁾.

Para evaluar fibrosis hepática existen marcadores no invasivos económicos que utilizan variables clínicas y de laboratorio. El *NAFLD fibrosis score* (NFS) y el FIB-4 han sido validados con biopsia hepática y presentan mejor correlación con fibrosis hepática ⁽¹⁶⁾. El NFS incluye seis variables (edad, IMC, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación AST/ALT) y se calcula utilizando la fórmula publicada (<http://nafldscore.com>), mientras que el FIB-4 utiliza edad, AST, ALT y recuento de plaquetas. En un reciente meta-análisis se demostró que el AUROC para el diagnóstico de fibrosis severa y/o cirrosis del FIB-4 y del NFS fue de 0,84 ⁽¹⁶⁾.

La elastografía transicional es un método para diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática, con un AUROC para diagnóstico de fibrosis severa y/o cirrosis de 0,88 ^(16,17,18). Establece severidad de la enfermedad y brinda pronóstico. Entre sus ventajas se destacan criterios bien definidos y buena reproducibilidad, siendo útil para determinar estadios de fibrosis y para excluir cirrosis. Algunas de sus desventajas para *screening* son su costo, la escasa disponibilidad en nuestro medio y la dificultad técnica para evaluar pacientes con obesidad severa.

En concordancia con lo antedicho, y basándonos en costos y disponibilidad, otros métodos diagnósticos que podrían ser utilizados para detectar esteatosis como la RM con espectroscopia (*gold standard* para cuantificar contenido graso hepático) y la elastografía transicional con CAP (*controlled attenuation parameter*) no son métodos factibles para realizar *screening* de HGNA en nuestro país.

Considerando los actuales estudios que sostienen la mutua interacción HGNA-DM2 e HGNA-SM ^(19,20), con la consecuente morbimortalidad descrita, consideramos prioritario detectar a los pacientes de mayor riesgo, que son lo que tendrán mayor enfermedad y/o muerte cardiovascular, como así también mayor incidencia de neoplasias extrahepáticas y hepáticas ⁽²¹⁾.

El HGNA es una patología frecuente en la población y se espera que su prevalencia aumente en función de la epidemia global de obesidad. Es una afección que cumple con varias premisas que deberían estar presentes en enfermedades en las cuales se indica *screening*: ser una patología de alta prevalencia, que causa frecuente morbimortalidad y puede ser detectable en una etapa asintomática. Según define la OMS, un test de *screening* no tiene intención de ser diagnóstico, su intención es referir al paciente detectado para diagnóstico y evaluar necesidad de tratamiento ⁽²²⁾. La ecografía hepática puede ser considerada una herramienta de *screening* inicial, para luego referir a los pacientes detectados a una evaluación más profunda, tendiente a determinar o no su condición de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o la presencia de fibrosis hepática significativa/severa.

Sin embargo, volviendo a ciertos aspectos concernientes al *screening*, la detección de HGNA enfrenta inconvenientes. La ausencia de un único y óptimo test de *screening* y de un tratamiento probadamente efectivo, sumado a la falta de conocimiento del costo-efectividad del *screening* a largo plazo, hace que algunos autores y una reciente guía clínica propongan no realizar *screening* en grupos de alto riesgo para HGNA y en su lugar, realizar solo vigilancia ⁽²³⁾. La vigilancia implica una observación cercana y continua. Consideramos que sólo observar a un paciente de mayor riesgo es una conducta incompleta y nos parece prioritario que el médico tratante en atención primaria tenga presente los riesgos potenciales de un paciente con SM, obeso o diabético tipo 2 que presente HGNA ^(24,25). Los cambios en el peso y en el estilo de vida se relacionan con la mejoría de los parámetros hepáticos ^(26,27). Debemos recordar que en nuestro país, según datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, el 37.1% de la población presenta sobrepeso, el 20.8 % tiene obesidad y la prevalencia de DM2 asciende al 9.8% de la población ⁽²⁸⁾.

Recomendaciones:

1. Se recomienda el *screening* de HGNA en pacientes con SM, obesidad y/o diabetes tipo 2 por considerarlos de alto riesgo para progresión a fibrosis hepática, la cual está asociada a mayor morbimortalidad cardiovascular y neoplásica. No se recomienda el tamizaje de HGNA en la población general.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. El método recomendado como *screening* inicial de esteatosis hepática es la ecografía.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

3. El médico de atención primaria debe conocer que existen marcadores clínicos de fibrosis hepática que pueden ser utilizados en la valoración inicial del paciente de alto riesgo.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
2. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. J. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2231-2238.
3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely

- middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140:124-131.
4. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:936-944.
 5. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015; 47:181-190.
 6. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi Z. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e0214.
 7. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65:1017-1025.
 8. Kim Y, Chang Y, Cho YK, Ahn J, Shin H, Ryuith S. Obesity and weight gain are associated with progression of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:543-550.
 9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43:617-649.
 10. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57:1357-1365.
 11. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41:372-382.
 12. 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.
 13. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018; 79:64-76.

14. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51:1061-1067.
15. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, Suman A, Weber M, Cusi K. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61:153-160.
16. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66:1486-1501.
17. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39:254-269.
18. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13:402-411.
19. Byrne C, Targher G. NAFLD: A multisystemic disease. *J Hepatol* 2015; 62:S47-S64.
20. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab.* 2016; 42:142-156.
21. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2017; 68:140-146.
22. Wilson J, Yungner G. Principles and practice for screening of diseases. WHO. 1968. Public Health Papers 34.
23. Wong VW, Chalasani N. Not routine screening, but vigilance for chronic liver disease in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2016; 64:1211–1213.
24. Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3:509-517.
25. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2017; 40:419-430.

26. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. 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.
27. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.
28. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No transmisibles. 2013. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf

Pregunta 6

¿Qué métodos diagnósticos se utilizan para confirmar el diagnóstico, establecer el pronóstico hepático y de complicaciones no-hepatológicas de HGNA? ¿Cuál es la eficacia de los métodos predictivos y no-invasivos para detección de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis hepática?

Melisa Dirchwolf, Sebastián Ferretti.

Criterios diagnósticos de HGNA

Para establecer el diagnóstico de hígado graso no alcohólico es necesario confirmar la presencia de esteatosis hepática, en el contexto de un paciente sin consumo de alcohol significativo y sin otras causas alternativas de esteatosis hepática, enfermedad hepática aguda o crónica [1].

La visualización de grasa mediante imágenes es suficiente para evaluar la presencia de esteatosis hepática en la práctica clínica. El método no invasivo de elección es la ecografía hepática, con una sensibilidad y especificidad elevadas (60-94%) en pacientes con más de 30% de los hepatocitos afectados, si bien su sensibilidad es subóptima en pacientes con menor cuantía de esteatosis [2,3]. Métodos más sensibles para el diagnóstico de HGNA son la atenuación de parámetro controlado (CAP) y la espectroscopia por resonancia nuclear magnética. Sin embargo, no son recomendados como primera opción debido a su disponibilidad limitada y elevado costo [4].

Cribado para HGNA

Existen diversos paneles de biomarcadores validados y útiles para predecir la presencia de esteatosis con alta especificidad, aunque sin capacidad para determinar su gravedad [5]. Entre ellos se destacan el *Hepatic Steatosis Index* [6] y el *Fatty Liver Index* [7], validados independientemente. Estos paneles de biomarcadores pueden ser útiles en el cribado de HGNA en población general y en pacientes en riesgo, como los diabéticos tipo 2 u obesos [8].

Establecer el pronóstico hepático

Para establecer el pronóstico es clave determinar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y estimar el grado de fibrosis. La esteatohepatitis se asocia a mayor riesgo de

progresión, desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, en comparación con la esteatosis simple [9]. El método de elección (*gold standard*) para definir ambos aspectos, el diagnóstico diferencial de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica; y el grado de fibrosis es la biopsia hepática. Al tratarse de un procedimiento diagnóstico costoso, invasivo y susceptible a errores de muestreo [10], se han desarrollado numerosas pruebas y scores no invasivos para su uso en HGNA, que pueden dividirse según su objetivo:

Estimación de esteatohepatitis

Existen varios marcadores biológicos estudiados, de los cuales los fragmentos de citoqueratina-18 (CK-18), tienen una sensibilidad del 66% y una especificidad del 82% para el diagnóstico de EHNA [11,12]. Hasta la fecha, las pruebas no invasivas no han sido validadas para el diagnóstico de EHNA y no se encuentran disponibles en nuestro medio como estudio de rutina.

Estimación de fibrosis hepática

La estimación de fibrosis puede llevarse a cabo mediante scores clínico-bioquímicos o estudios por imágenes. La fibrosis es el factor pronóstico más importante en HGNA ya que se correlaciona directamente con el riesgo de mortalidad [13]. Por lo tanto, la estimación por medio de los métodos no invasivos de fibrosis avanzada identifica a los pacientes que se beneficiarían más de la realización de una biopsia hepática y de tratamientos intensivos.

Hay muchos scores clínico-bioquímicos que han mostrado una exactitud diagnóstica aceptable, según lo indicado por un área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) > 0,8 [14]. El *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) [15] y la calculadora de fibrosis 4 (FIB-4)[16] han sido validados externamente en poblaciones con HGNA, con resultados uniformes. Tienen la ventaja de sólo requerir datos clínicos (IMC y edad) y/o datos bioquímicos habitualmente disponibles (recuento de plaquetas, transaminasas, albúmina, etc).

Estas pruebas alcanzan los mejores resultados en la distinción de la fibrosis avanzada (\geq F3) frente a la no avanzada. Son menos útiles para diferenciar grados menores de fibrosis de la ausencia de la misma [16]. Es importante destacar que los valores predictivos negativos (VPN) para descartar fibrosis avanzada son superiores a los correspondientes valores predictivos positivos (VPP) [17,18]; en consecuencia, estas pruebas no invasivas pueden usarse de manera

fiable para la estratificación de primera línea, con objetivo de descartar la presencia de fibrosis hepática avanzada.

Entre las técnicas de imagen, la más estudiada es la elastografía de transición (FibroScan[®]). Esta técnica obtiene mejores resultados para la detección de cirrosis (F4) que para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3). La elastografía alcanza una tasa de resultados falsos positivos superior a la de resultados falsos negativos y un valor predictivo negativo más alto que el valor predictivo positivo [19], por consiguiente, su capacidad de diagnosticar la fibrosis con formación de puentes o la cirrosis es insuficiente para la toma de decisiones clínicas. Otro principal inconveniente de la elastografía de transición es que sus resultados son poco fiables en presencia de un índice de masa corporal y/o un grosor del pliegue torácico elevados. En una serie europea no seleccionada, hasta un 20% de las exploraciones produjeron resultados poco fiables, sobre todo en HGNA en individuos obesos [20]. La sonda XL debe usarse en los pacientes para reducir el porcentaje de fallos, que continúa siendo elevado (35%) [21]. Otras técnicas por imágenes tales como la elastografía de onda de corte o *shear-wave* y la elastografía por resonancia magnética han demostrado tener la mayor eficacia diagnóstica para la detección de fibrosis hepática avanzada [22], pero estas tecnologías sólo están disponibles en algunos centros del país.

No hay consenso respecto a las estrategias a utilizar en la práctica clínica para evitar la biopsia hepática. Algunos autores sugieren que la combinación de la elastografía u otros métodos de imágenes más scores clínico-bioquímicos puede proporcionar mejores resultados que cualquier método aislado; permitiendo diferenciar a pacientes con bajo riesgo de fibrosis (que sólo precisan seguimiento) de aquellos con riesgo intermedio-alto de fibrosis, en quienes una biopsia hepática o estudios por imágenes confirmatorios de cirrosis estarían indicados [23,24].

Predecir complicaciones no hepatológicas vinculadas a HGNA

Como se ha discutido en otra sección de esta guía, existe una fuerte asociación entre el hígado graso no alcohólico y otras patologías asociadas al síndrome metabólico. La magnitud del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica se correlaciona con la severidad del HGNA [25]. Los scores clínico-bioquímicos mencionados,

fáciles de llevar a cabo en la consulta médica, también permiten estimar el riesgo no hepatológico. El NFS, la FIB-4, la ELF (fibrosis hepática intensificada) y el FibroTest® predicen la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad de causa hepática. En un meta-análisis reciente se describió un riesgo 2 veces más elevado para el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con HGNA; este riesgo fue 4,7 veces mayor en aquellos pacientes con un NFS compatible con fibrosis hepática avanzada [26]. A su vez, el riesgo de eventos cardiovasculares no-fatales y fatales fue 1,6 y 2,6 veces más elevado en pacientes con HGNA y esteatohepatitis no alcohólica, respectivamente [27].

Por lo tanto, reconocer la asociación entre la severidad del HGNA y otras patologías vinculadas al síndrome metabólico es importante para su pesquisa; el seguimiento del paciente en forma transdisciplinaria con un especialista en clínica médica y/o cardiología puede optimizar su detección, manejo de factores de riesgo y adecuado tratamiento [25].

Recomendaciones

- *Las recomendaciones de las preguntas 6, 7 y 8 se encuentran agrupadas al final de la sección de la pregunta 8*

REFERENCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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. doi:10.1002/hep.29367.
2. Festi D, Schiumerini R, Marasco G, Scaioli E, Pasqui F, Colecchia A. Non-invasive diagnostic approach to non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9:1039–53. doi:10.1586/17474124.2015.1049155.
3. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:1114-22. doi:10.1053/jlts.2002.36740.
4. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA* 2015; 313:2263–73.

doi:10.1001/jama.2015.5370.

5. Aller R, Fernandez-Rodriguez C, Lo Iacono O, Banares R, Abad J, Carrion JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:328–49. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.
6. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzer W, Volzke H. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1404–14. doi:10.1038/ajg.2014.155.
7. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
8. Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61:2108–17. doi:10.1007/s10620-016-4044-2.
9. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43:99–112. doi:10.1002/hep.20973.
10. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39:239–44.
11. Kwok R, Tse Y-K, Wong GL-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:254–69. doi:10.1111/apt.12569.
12. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60:167–74. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.042.
13. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, 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. doi:10.1002/hep.27368.
14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity

- and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237–64. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846–54. doi:10.1002/hep.21496.
 16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43:1317–25. doi:10.1002/hep.21178.
 17. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, 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. doi:10.1002/hep.21984.
 18. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:652–8. doi:10.1097/MEG.0b013e32835d72cf.
 19. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51:454–62. doi:10.1002/hep.23312.
 20. Castera L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51:828–35. doi:10.1002/hep.23425.
 21. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan AW-H, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1862–71. doi:10.1038/ajg.2012.331.
 22. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66:1486–501. doi:10.1002/hep.29302.
 23. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:196–205. doi:10.1038/nrgastro.2016.3.
 24. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int*

2015; 9:594–602. doi:10.1007/s12072-014-9596-7.

25. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-Alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66:1138–53. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884.
26. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41:372–82. doi:10.2337/dc17-1902.
27. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65:589–600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.

Pregunta 7

¿Cuál es la aplicabilidad y el rendimiento de los diferentes tipos de elastografía? ¿Existe alguna que sea mejor que las otras?

Raúl Adrover, Daniel Cocozzella.

La valoración de la fibrosis hepática es un componente esencial en la evaluación del HGNA. Si bien la biopsia hepática es la herramienta estándar para el diagnóstico y cuantificación de la fibrosis, el uso de técnicas no invasivas que valoran la rigidez hepática asociadas a test de fibrosis apropiadamente validados como el FIB-4 y el *NAFLD activity score*, son cada vez más utilizadas.

En la actualidad, se encuentran disponibles cuatro dispositivos no invasivos que realizan elastografía hepática que han sido evaluados en cohortes de pacientes con HGNA: la elastografía de transición controlada por vibración (FibroScan[®]), la elastografía de onda de corte (SWE), el impulso por imagen de fuerza de radiación acústica (ARFI) y la elastografía por resonancia magnética (MRE) (1).

A pesar de que su uso como método para valoración de fibrosis en HGNA ha sido avalado por distintas sociedades científicas e incorporado a guías de práctica clínica (2-3), los diferentes métodos de elastografía no están exentos de limitaciones diagnósticas. Esto se debe, a la variación sustancial existente entre las distintas enfermedades hepáticas subyacentes, a los diferentes procesos que pueden influir en las propiedades elásticas del hígado, y a la amplia gama de resultados indeterminados que se suelen informar (1, 4).

Técnicas de medición de fibrosis en HGNA por elastografía:

Elastografía de transición controlada por vibración (FibroScan[®]): es una técnica rápida de exploración incruenta, sencilla, reproducible y con escasa variabilidad interoperador (5, 8). Consta de un dispositivo que emite una onda vibratoria cuya velocidad de transmisión se mide mediante ultrasonidos. En el HGNA, un valor de rigidez hepática ≥ 9.9 kPa posee 95% de sensibilidad y 77% de especificidad para establecer diagnóstico de fibrosis hepática avanzada. La tasa de falla varía entre 3% y 27%, predominantemente en pacientes con un IMC alto y uso

de sonda M (1). Dada la escasa precisión de la sonda M para detectar fibrosis hepática en pacientes con sobrepeso/obesidad, se ha desarrollado una sonda más grande (XL), con menor tasa de falla respecto a la primera (1% vs 16%) (6-7). Recientemente se han establecidos los valores normales de rigidez hepática tanto para sonda M como XL y son de 4.68 kPa (IC 95%, 4.64-4.73) (8).

Se ha desarrollado un *software* que asociado a FibroScan® puede tener ventajas en la valoración de la fibrosis en pacientes con HGNA, que consiste en la cuantificación de esteatosis por parámetro de atenuación controlada (CAP). La técnica se basa en la atenuación de las señales hepáticas de ultrasonido y se expresa en forma cuantitativa en dB/m con un rango que va de 100 a 400 dB/m. El hígado sano proyecta una medición de alrededor de 150-200 dB/m. Para la optimización de resultados de CAP se recomienda obtener 10 mediciones válidas y un valor de IQR <30% dB/m (9).

En un reciente meta-análisis con 2.735 pacientes, de los cuales 537 (19.6%) tenían diagnóstico de HGNA, se concluyó que el uso de CAP presenta una alta precisión diagnóstica para la detección de esteatosis (AUROC 0,82), siendo los valores de corte hallados para esteatosis leve (S1), moderada (S2) y severa (S3) de 248 dB/m, 268 dB/m y 280 dB/m, respectivamente (10).

El riesgo de resultados falsos positivos para el diagnóstico de fibrosis avanzada es frecuente cuando el valor de CAP es de 300-339 dB/m y la rigidez hepática de 10.1 a 12.5 kPa, pero desaparece cuando la rigidez supera los 12.5 kPa. Lo mismo ocurre para valores de CAP mayores a 340 dB/m y rigidez hepática de 10.1 a 13.6 kPa, pero el riesgo desaparece cuando la rigidez supera los 13.6 kPa. Datos adicionales son necesarios para confirmar y aclarar estos hallazgos, así como la obtención de valores de CAP con sonda XL (11).

Elastografía con onda de corte (SWE): la elastografía de onda de corte es una técnica de ultrasonido que examina la elasticidad de diferentes tejidos. En hígado, un único estudio ha evaluado fibrosis avanzada en HGNA en gran cantidad de pacientes (n=291). La combinación de falla técnica y tasa de resultados poco confiables fueron similares a los observados con FibroScan® (12).

Impulso por imagen de fuerza de radiación acústica (ARFI): el ARFI ha sido evaluado en tres estudios de pacientes con HGNA, reportándose elevada precisión diagnóstica para fibrosis

avanzada (AUROC 0,90) y riesgo de fracaso entre 2.4% y 21.5%. La tasa de falla técnica o de resultados poco confiables en pacientes con IMC >30 kg/m² reportada fue de 28%, mientras que en pacientes con un IMC menor fue de 5.2%. La inflamación como factor confundidor de fibrosis no ha sido explorada en HGNA pero no debe desestimarse ya que en estudios en hepatitis virales se ha asociado a valores de ARFI falsamente elevados. Si bien los valores de corte son variables, una velocidad de onda de corte de aproximadamente 1.34 m/s se asocia firmemente a fibrosis avanzada (13-14). Cassinoto y col. han reportado valores de 1.15 m/s y 1.53 m/s para alcanzar una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 90% (12).

Elastografía por resonancia magnética (MRE): ha sido evaluado en varios estudios con gran número de pacientes con HGNA (1, 15-18), demostrando una elevada precisión diagnóstica para discriminar fibrosis avanzada (AUROC entre 0.92 y 0.94), y definiendo límites de medición de rigidez hepática óptimos entre 2.99 y 4.80 kPa. La tasa de falla técnica para MRE fue reportada en 7.7% (16).

Comparación entre los distintos métodos:

Son pocos los estudios que comparan técnicas elastográficas en cohortes con más de 100 pacientes con HGNA. El FibroScan[®] fue comparado con ARFI y SWE, y ningún método tuvo posibilidades de producir resultados más confiables que otro (12). Cuando fue comparado con la MRE, si bien ésta podría ser mejor en etapas iniciales de fibrosis, no demostró ser significativamente mejor en etapas avanzadas (12, 16-17).

El ARFI se comparó con MRE, y si bien esta última es una técnica superior en la evaluación de fibrosis en general, en la evaluación de fibrosis F3-F4 no demostró diferencias estadísticamente significativas (13).

La MRE representa la mejor técnica no invasiva para la cuantificación de distintos grados de fibrosis hepática en HGNA, debido a la baja tasa de falla técnica en pacientes obesos. Sin embargo, el acceso a esta técnica es limitado debido a su costo, la tecnología requerida y el entrenamiento que debe poseer el operador fuera de los centros de expertos (15-19).

En pacientes con alto riesgo de fibrosis por FIB-4 o *NAFLD fibrosis score* o riesgo indeterminado se sugiere el uso de FibroScan[®], SWE o ARFI cuando el IMC es ≤ 35 kg/m² y MRE cuando supera

este valor (19). Se necesitan más estudios para establecer la secuencia óptima de modalidades a usar en la práctica clínica y la validación de los valores de rigidez hepática.

Recomendaciones

- *Las recomendaciones de las preguntas 6,7 y 8 se encuentran agrupadas al final de la sección de la pregunta 8*

REFERENCIAS

1. Tapper EB, Loomba R Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:274-282.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237-264.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67:328-357.
4. Tapper, E. B., Castera, L. & Afdhal, N. H. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:27-36.
5. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N; NASH Clinical Research Network. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 67:134-144.
6. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55:199-208.
7. Tovo C, Zambam de Mattos A, Coral G et al. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: focus on liver scintigraphy. *World J Gastroenterol* 2015; 21:4432-4439.

8. Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z et al. Range of normal liver stiffness and predictors of suspected advanced fibrosis in apparently healthy individuals: a pooled analysis of 16,082 participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:54-64.
9. De Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W and Le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32:911-918.
10. Karlas, T. et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66:1022-1030.
11. Petta, S. et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017; 65:1145–1155.
12. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63:1817-1827.
13. Cui, J. et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2016; 63:453-461.
14. Palmeri, M. L. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55:666-672.
15. Loomba, R. et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60:1920-1928.
16. Park, CC, 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.
17. Imajo, K. et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016; 150:626-637.

18. Chen, J. et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology* 2017; 283:418-428.
19. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the role of elastography in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2017; 152:1536-1543.

Pregunta 8

¿En qué paciente con HGNA se debería considerar el exámen histológico?

Mónica Marino, Gabriela Ruffillo.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) es una epidemia global cuyo espectro va desde la esteatosis hepática simple (NAFL, por *nonalcoholic fatty liver*), a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por *nonalcoholic steatohepatitis*) con o sin fibrosis (1). El objetivo de realizar una biopsia hepática en pacientes con sospecha de HGNA es confirmar el diagnóstico, excluir otras causas de enfermedad hepática crónica, determinar si los pacientes tienen NAFL o NASH y estimar el grado de fibrosis (2). Mientras que NAFL sigue generalmente un curso benigno, NASH tiene mayor riesgo de progresar a fibrosis avanzada y/o cirrosis. El grado de fibrosis es el principal determinante de los resultados y complicaciones hepáticas (2-3). La confirmación de NASH más fibrosis es aceptado por los expertos como un escenario en el cual se podría indicar terapias farmacológicas aún no aprobadas como vitamina E o pioglitazona (4-5); y la presencia de fibrosis avanzada/cirrosis implica comenzar con protocolos de vigilancia para HCC y pesquisa de várices esofágicas.

La biopsia hepática es el *gold standard* para efectuar el diagnóstico diferencial entre NAFL y NASH y estimar el grado de fibrosis (6). Sin embargo, su uso es limitado por ser un procedimiento invasivo, no exento de riesgos y puede no estar indicado en todos los casos (7). En la actualidad, decidir en qué paciente indicar una biopsia hepática continúa siendo uno de los principales dilemas en el manejo de los pacientes con HGNA. La biopsia hepática tiene un riesgo pequeño pero real de complicaciones que incluyen dolor y otras mucho más infrecuentes como hemoperitoneo, neumotórax, etc. El sangrado significativo ocurre en menos del 0.3% de los pacientes sin coagulopatía. La incidencia de complicaciones serias y de mortalidad han sido reportadas como de 0.3-0.57% y 0.01%, respectivamente (8). Otro punto a tener en cuenta son los errores de muestreo, esto puede conducir a una estadificación o clasificación inexacta de la enfermedad. Para minimizar esta posibilidad, es esencial tener una cantidad suficiente de tejido, usar una aguja gruesa (calibre 16 G) e intentar obtener un espécimen de al menos 15-16 mm de longitud (9-10).

En los últimos años se han propuesto métodos no invasivos para identificar pacientes con NASH (por ejemplo, un marcador de apoptosis como es la citoqueratina-18); pero no han sido validados o incorporados dentro del algoritmo diagnóstico de la práctica clínica (11). En contraste, varios sistemas de puntaje o *scoring*, propuestos para intentar evaluar el grado de fibrosis son de cierta utilidad. Dos de ellos han sido específicamente diseñados para HGNA: el score de fibrosis de NAFLD y el de BARD; y otros, como el de APRI o FIB-4, no específicos pero también investigados en esta enfermedad.

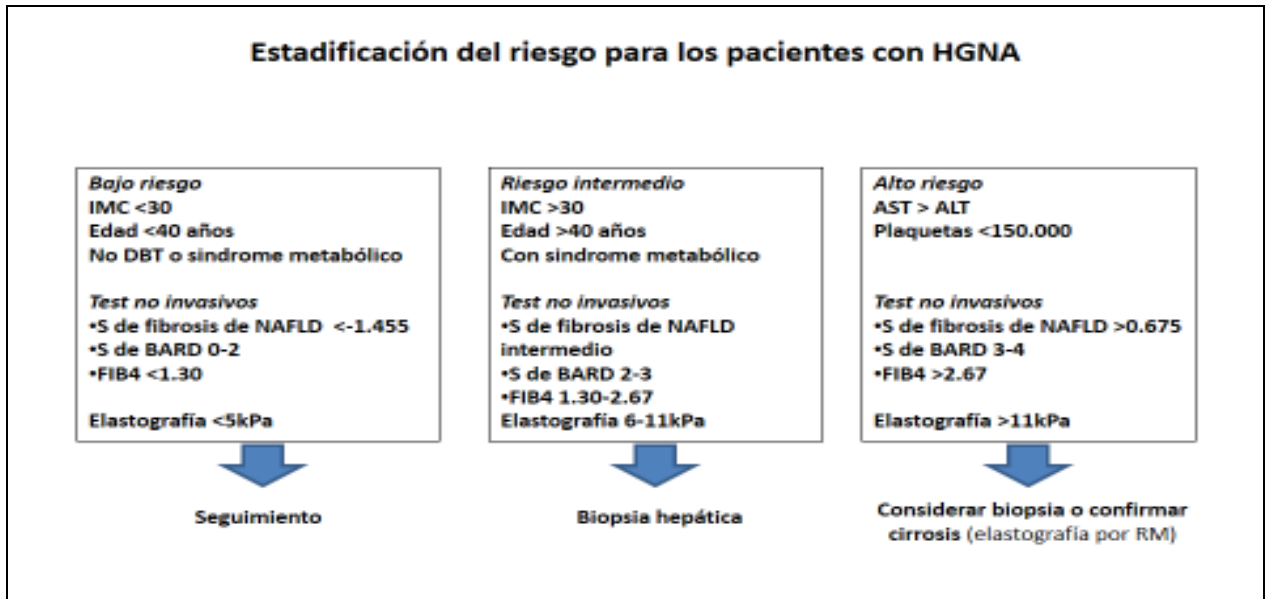
Se basan en variables clínicas y bioquímicas disponibles en la práctica diaria. El score de BARD incluye índice de masa corporal (IMC), cociente AST/ALT y presencia o ausencia de diabetes (DBT). El score de fibrosis de NAFLD analiza edad, IMC, hiperglucemia o diabetes, plaquetas, AST/ALT, albúmina. Ambos proponen valores de corte (*cut-off*), por debajo de los cuales se sugiere ausencia de fibrosis severa y por encima, su presencia (12-13). Los estudios han mostrado que la mayor utilidad de estos sistemas de puntaje es su VPN alto para descartar fibrosis avanzada ($\geq F3$), mientras que el VPP para predecirla es sólo modesto (14). Entre las técnicas de imágenes, los diferentes tipos de elastografía tienen mejores resultados para el diagnóstico de cirrosis (F4) que para el de fibrosis avanzada (15). El más estudiado es la elastografía transicional (FibroScan®). Su principal limitación es la imposibilidad eventual de efectuar la medición en presencia de un IMC elevado, aún utilizando sondas XL (2.6-27%) (15-16). Por otro lado, sigue siendo costosa y de disponibilidad limitada en nuestro medio; y no es autorizado por los principales sistemas privados de salud para estadificar fibrosis en HGNA. Respecto de la elastografía por resonancia magnética (RM), su medición no depende de la masa corporal del paciente; ha mostrado mejores resultados que la elastografía transicional (17), pero su uso es aún limitado por el alto costo y la disponibilidad.

No existe un consenso definido con respecto a que estrategia utilizar en la práctica clínica para decidir en qué paciente indicar la biopsia hepática. Los pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar NASH y fibrosis severa son aquellos que presentan síndrome metabólico* (obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y diabetes tipo 2). Existen además otras comorbilidades, menos frecuentes, como hipotiroidismo, apnea de sueño, hipopituitarismo y síndrome de ovario poliquístico (18), que han sido asociadas con mayor

riesgo de enfermedad hepática severa. En estos grupos considerados de alto riesgo se sugiere la estimación de algunos de los sistemas de *scoring*, (score de fibrosis de NAFLD, score de BARD, FIB-4); además de analizar también sus componentes individuales, como el recuento de plaquetas o el cociente AST/ALT (que cuando es ≥ 0.8 es un marcador poco sensible pero específico de fibrosis severa). En segunda instancia, intentar la realización de técnicas de elastografía (FibroScan®, RM, etc.). La consideración de variables clínicas (edad, diabetes, IMC, etc.) más los marcadores no invasivos con o sin elastografía permitirá identificar un grupo de pacientes con un riesgo muy bajo de fibrosis avanzada/cirrosis, en quienes se podrá diferir la biopsia hepática y poner el énfasis en la corrección de las alteraciones metabólicas y la prevención de las complicaciones cardiovasculares (figura). En el otro extremo, habrá un grupo de pacientes en quienes los parámetros clínico-bioquímicos (hipertensión portal, plaquetopenia) más la elastografía señalarán un diagnóstico "clínico" de fibrosis avanzada/cirrosis. El grupo de riesgo intermedio (ver figura) es aquel que va a requerir de la biopsia hepática como único medio de confirmar la presencia de NASH o de fibrosis avanzada/cirrosis, que va a ser uno de los principales determinantes de su pronóstico (19). En resumen, los sistemas de *scoring* en aquellos pacientes con resultados menores al cut-off sugieren la ausencia de fibrosis avanzada y pueden reducir la necesidad de biopsia aproximadamente en el 75 % de los casos (20); debiéndose considerar la misma especialmente en los grupos de riesgo alto e intermedio.

*Circunferencia de cintura > 102 cm en hombres o < 88 cm en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl; HDL < 40 mg /dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres; Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg; glucosa plasmática ≥ 110 mg /dl

Figura 1



Recomendaciones (agrupadas para preguntas 6,7 y 8)

1. La ecografía es el método de elección en la práctica clínica para el diagnóstico presuntivo de esteatosis hepática. Para establecer el pronóstico del HGNA es necesario el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y la estimación del grado de fibrosis, siendo la biopsia hepática el método *gold standard*.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

2. Pacientes con bajo riesgo de fibrosis avanzada de acuerdo con los resultados de FIB-4 (<1.3) y/o de *NAFLD fibrosis score* (<-1.455) pueden excluirse de evaluación adicional mediante elastografía.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

3. La combinación de las pruebas FIB-4 y *NAFLD fibrosis score* con métodos elastográficos puede conferir precisión diagnóstica adicional en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en pacientes con HGNA.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

4. En pacientes con riesgo indeterminado o alto riesgo de fibrosis por FIB-4 o *NAFLD fibrosis score* se sugiere el uso de elastografía de transición (FibroScan®), SWE o ARFI cuando el IMC es ≤ 35 kg/m² y elastografía por resonancia magnética cuando el IMC supere este valor.

Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES*. (A): 25%. (B): 50%. (C): 25%.

*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la respuesta, sin embargo los comentarios/sugerencias en cuanto a las salvedades están dirigidas a la utilidad/mayor validación del Fibroscan® con sonda XL frente al SWE o ARFI.

5. La biopsia hepática puede reservarse para aquellos pacientes en quienes no pueda excluirse fibrosis avanzada tras la realización de al menos 2 métodos no invasivos (scores clínico-bioquímicos y elastografía) o en quienes se plantee un diagnóstico diferencial de enfermedad hepática.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%.

REFERENCIAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
2. 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 following-up. *Hepatology* 2015; 61:1547-1554.
3. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow up biopsies reveals disease progression in patients with nonalcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013; 59:550-556.
4. Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2011; 55:1383-1390.
5. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685.
6. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis* 2012;16:397-419
7. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898-1906.
8. Nadege T. Gunn, Mitchell L. Shiffman. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clin Liver Dis* 2018; 22:109-119.
9. Leoni S et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis, NAFLD guidelines. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361-3373.
10. Yoshio S, Atsushi N, Yoshito I. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:475-485.
11. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, and McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as non invasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–1078

12. 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; 45:846-854
13. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57:1441-1447.
14. 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; 47:455-460.
15. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HI, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51:454-462.
16. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1862-1871.
17. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:630–637
18. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 274–85.
19. Rinella M, Sanyal A. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:196-205.
20. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated fibrosis. *Hepatology* 2018;68:349-360.

Pregunta 9

¿Qué información puede aportar el patólogo? ¿Cómo se diferencia la esteatohepatitis (NASH) de la esteatosis simple?

Alicia Godoy, Cecilia Lagües, Marcelo Amante.

El examen histopatológico de la biopsia hepática es considerado actualmente como el método “*gold standard*” para el diagnóstico y la valoración pronóstica del HGNA. Este método permite: a) diferenciar la esteatosis simple (generalmente con evolución más benigna y menor potencial de progresión) de la esteatohepatitis (variante que tiene mayor potencial de progresión de la fibrosis) (1) ; b) confirmar o excluir el diagnóstico clínico y de laboratorio; c) determinar la magnitud del daño hepático e informar sobre los grados de actividad y de fibrosis (2); d) diagnosticar otras enfermedades coexistentes (3).

La utilización de criterios diagnósticos estandarizados a nivel internacional, así como la observación por patólogos formados en Hepatología son la clave para el correcto diagnóstico del HGNA y sus estadios evolutivos (5).

Uno de los aportes fundamentales del patólogo se refiere al diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Para arribar al diagnóstico de EHNA, se deben observar los siguientes criterios diagnósticos:

- 1) Presencia de esteatosis, definida como la presencia de vacuolas lipídicas en el citoplasma de los hepatocitos, con las siguientes características:
 - A) Mayor al 5% de la superficie parenquimatosas.
 - B) Tipo predominante: macrovesicular.
 - C) Distribución predominante: perivenular (zona 3).

- 2) Presencia de balonización, definida como la injuria hepatocitaria caracterizada por aumento de tamaño del hepatocito, con rarefacción citoplasmática y pérdida de la expresión de citoqueratinas 8 y 18, con las siguientes características:
 - A) Localización en zona 3 (hallazgo diagnóstico de EHNA) (1).

B) Satelitosis: definida como la presencia de leucocitos rodeando a una célula balonizada con cuerpos de Mallory Denk.

3) Presencia de inflamación lobular, definida como:

- A) Acúmulos de linfocitos o polimorfonucleares neutrófilos en el parénquima hepático.
- B) Microgranulomas.

Otros hallazgos que pueden estar presentes al momento de la evaluación son:

- A) Cuerpos apoptóticos
- B) Megamitocondrias.

Puede observarse también fibrosis, definida como la presencia de depósito de colágeno alrededor de la vena central y perisinusoidal y/o perihepatocitario. De acuerdo a la distribución y magnitud de la fibrosis se caracterizará en estadios.

El método de gradación y estadificación debe ser aplicado luego de hacer el diagnóstico cualitativo de EHNA; el mismo es considerado como una evaluación global que lo gradúa en “leve, “moderado” o “severo” (6).

La EHNA, así como otras enfermedades hepáticas crónicas, posee una actividad inflamatoria que puede ser descripta otorgándole un “GRADO”, y la evolución temporal de dicho proceso con sus secuelas de reparación y distorsión arquitectural, pueden explicarse como el estadio de la enfermedad y ser ejemplificada histopatológicamente con un estadio de “FIBROSIS” (7,8).

La estadificación según grado y/o estadio de fibrosis han sido utilizadas para elaborar distintos scores para la evaluación de biopsias hepáticas de pacientes con EHNA y así establecer parámetros reproducibles entre distintos observadores susceptibles de ser utilizados en grandes estudios estadísticos (6,9,10). Además, la información sobre el grado de fibrosis es muy importante para el paciente individual, ya que es el mayor determinante de la probabilidad de tener resultados clínicos adversos, como cirrosis y todas sus complicaciones, incluyendo la mortalidad de causa hepática (11-14). Actualmente el sistema de *scoring* más ampliamente

utilizado es el propuesto por el grupo multicéntrico norteamericano denominado *NASH Clinical Research Network*, que fuera publicado por Kleiner et al en 2005 (8). El mismo incluye el *NAFLD activity score* (NAS) para graduar la actividad de la lesión hepática, sumando los scores individuales de esteatosis (0-3), de balonización (0-2) y de inflamación lobular (0-3) (rango total posible de 0 a 8); y una clasificación de la fibrosis, que puede oscilar desde la ausencia de la misma (F0) a la cirrosis (F4).

Debe mencionarse que, como en cualquier hepatopatía, el grado de fibrosis puede ser subestimado si el espécimen de biopsia es insuficiente. Se sugiere que se debería utilizar agujas de 1.4-1.6 mm de diámetro (16 ó 15G) y obtener una muestra de al menos 1.6 cm de longitud y con al menos 10 espacios porta para que la misma sea adecuada, realizando posteriormente cortes a 4 µm.

¿Cómo se diferencia la esteatohepatitis (EHNA ó NASH) de la esteatosis simple?

Pueden describirse tres 3 subtipos dentro de la evaluación del HGNA:

- 1- Esteatosis simple: definida por la presencia de esteatosis macrovesicular “sin” actividad inflamatoria ni injuria hepática (balonización).
- 2- Esteatosis con inflamación: definida por la presencia de esteatosis macrovesicular y actividad inflamatoria en el lobulillo. Este subtipo no es diagnóstico de EHNA (6).
- 3- Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): definida como se describió extensamente ante la presencia de esteatosis macrovesicular mayor al 5%, inflamación lobular y degeneración balonizante. Este subtipo de HGNA puede o no acompañarse de fibrosis.

El depósito inicial de colágeno se constata en la zona 3 o perisinusoidal. A medida que progresa, se extiende a la región periportal. En la fibrosis avanzada se producen puentes fibrosos entre las estructuras vasculares, con nodularidad del parénquima interviniente. Finalmente, la cirrosis es el estadio de fibrosis avanzada y remodelación.

Cabe destacar que en los estadios de fibrosis avanzada las lesiones diagnósticas de actividad (esteatosis, balonización e inflamación lobular) pueden o no estar presentes. Cuando éstas no

son evidenciables, no permiten determinar el diagnóstico de cirrosis secundaria a HGNA y dan lugar al término “cirrosis criptogénica”.

Recomendaciones

1. La biopsia hepática es el método de elección para el diagnóstico diferencial entre esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, así como para la estadificación de esta última.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. La correcta valoración de HGNA y sus estadios evolutivos dependen del tamaño de la biopsia hepática, de la evaluación por patólogos entrenados en Hepatología y del uso de scores validados extensamente como el *NAFLD Activity score*.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Gunn NT, Shiffman ML. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2018; 22:109–119.
2. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis*. 2016; 20:293–312.
3. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol*. 2003; 16:49–56.
4. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60:565–575.
5. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22:643–650.
6. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pros and cons of histologic systems of evaluation. *Int*

J Mol Sci. 2016; 17.pii: E97. doi: 10.3390/ijms17010097.

7. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2014.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41: 1313–1321.
9. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Amer J Gastroenterol*. 1999; 94:2467–2474.
10. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004; 35:1070–1082.
11. Angulo P, Kleiner DE, Dam Larsen S, et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-397.
12. Ekstedt M, Hagström 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;61:1547-1554.
13. Hagström 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; 67:1265-1273.
14. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65:1557-1565.

Pregunta 10

¿En qué pacientes con HGNA se debería implementar un programa de vigilancia para hepatocarcinoma? ¿Cuál/es son los métodos de *screening* para HCC recomendados?

Mirta Peralta, Nora Fernández.

Los pacientes con HGNA tienen riesgo aumentado de HCC, pero el riesgo absoluto y relativo no se ha definido de manera precisa. Por otro lado, el HGNA se está revelando como una de las principales causas de HCC, con una tendencia creciente en paralelo con el incremento de su prevalencia, asociada a obesidad y diabetes en la población general. La vigilancia, diagnóstico y manejo del HCC asociado a HGNA representa un desafío por la carga que representa la enfermedad hepática subyacente, la posibilidad de desarrollo de HCC en ausencia de cirrosis, y el menor acceso al tratamiento curativo, por presencia de comorbilidades y/o por diagnóstico tardío.

Asociación HGNA y riesgo de HCC.

En una cohorte de 25.947 sujetos coreanos que asistieron a controles médicos en un centro terciario, y con 7.5 años de seguimiento, se demostró una fuerte asociación entre HGNA y HCC, HR 16.73 (IC 95%, 2.09-133.85, p 0.008), especialmente en pacientes con *NAFLD fibrosis score* y FIB-4 elevados (1).

En un estudio de manejo del HCC en el mundo real, que incluyó 18.031 pacientes de 14 países, la EHGNA fue la enfermedad hepática subyacente en el 10%-12% de los casos (2).

En Estados Unidos de Norteamérica (USA), la EHGNA fue la tercera causa más frecuente de HCC después de la hepatitis C y la enfermedad hepática por alcohol según la base de datos SEER-Medicare (14.1% de los casos de HCC) (3); y en un estudio poblacional, el HGNA representó el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de HCC (59%), con una incidencia acumulada de 0.3% en 6 años de seguimiento (4).

En una revisión reciente de estudios publicados en dos períodos, 1992-2011 y 2012-2017, la incidencia de HCC en HGNA con cirrosis fue de entre 6.7% y 15% a 5-10 años, y en HGNA sin cirrosis, de 2.7% a 10 años y 23 cada 100.000 personas/año. Sin embargo, esta revisión revela

las limitaciones de la literatura actual por la gran variación respecto a metodología, población incluida, definiciones diagnósticas, técnicas de *screening* y tiempo de seguimiento, destacando la necesidad de estudios bien diseñados para definir el riesgo de HCC en HGNA (5).

La carga creciente de HCC asociado a HGNA representa un serio problema. El peso progresivo del HGNA como causa de HCC ha sido observado en la base de datos SEER-Medicare, en la que se observó un incremento anual promedio de 9% en pacientes con HGNA (3). Este aumento es más evidente en series de centros terciarios. En efecto, un estudio proveniente del Reino Unido, reportó un incremento en más de 10 veces del HCC asociado a HGNA, entre 2000 y 2010. El HGNA fue la causa más común de HCC en 2010, representando la etiología subyacente en 34.8% de todos los casos (6).

Este cambio se ha visto necesariamente reflejado en el escenario del trasplante hepático. En efecto, la EHGNA es la causa de trasplante por HCC que crece más rápidamente en USA, de acuerdo al registro UNOS, con un incremento de 364% entre 2002 y 2012, convirtiéndose en la segunda causa más frecuente de necesidad de trasplante hepático, después de la hepatitis C (7).

En Argentina, en un estudio multicéntrico de cohorte, que incluyó 708 pacientes con HCC, el HGNA fue la causa subyacente en 11.4%, representando la tercera etiología asociada a HCC. En este estudio se observó un incremento en 6 veces del HCC asociado a HGNA entre 2009 y 2015 (4.3% vs 25.6%, $p < 0.0001$) (8).

Otros factores implicados en la patogenia de la EHGNA tienen un impacto independiente y acumulativo en el desarrollo de HCC. La obesidad incrementa significativamente el riesgo de HCC, especialmente en hombres, y en forma lineal con el IMC. (9) Asimismo, la diabetes tipo 2 en estudios poblacionales incrementa hasta 3 veces el riesgo de HCC (10,11). La asociación de obesidad y diabetes se relacionó con mayor riesgo de HCC (OR 4.75, IC 95%, 1.75 – 12.89) (12). Se han identificado polimorfismos genéticos asociados con el riesgo aumentado de HCC en HGNA, tales como el alelo rs738409 de la PNPLA3, variantes genéticas del gen de TERT, y la variante rs641738 de MBOAT7. Estos factores genéticos probablemente interactúen con múltiples factores de riesgo relacionados con el fenotipo del huésped para incrementar el riesgo de desarrollo de HCC en la EHGNA (13-15).

Los factores metabólicos y genéticos mencionados podrían también tener un rol en la degeneración maligna de adenomas hepatocelulares (16).

HCC en HGNA no cirrótico

Un rasgo particular del HCC asociado a HGNA es el hallazgo reportado en cientos de casos en hígados no cirróticos. La observación inicial se realizó en un estudio patológico que incluyó 128 pacientes en los que se realizó resección hepática por HCC. La ocurrencia de HCC en hígados sin fibrosis significativa fue más frecuente en pacientes con síndrome metabólico e HGNA (65%) que en pacientes con otras hepatopatías (25%) (17).

En varios estudios epidemiológicos de diversos orígenes, la ausencia de cirrosis entre pacientes con HCC fue más frecuente en pacientes con HGNA que en otras etiologías: fue 5 veces mayor en una cohorte de 194 pacientes de los hospitales de *Veterans Administration* en USA, del 22.8% en Inglaterra y de 38% y 49% en dos estudios de Japón. En un centro terciario para atención de HCC en Inglaterra, los pacientes con HGNA tenían menor prevalencia de cirrosis (77.2%) que aquellos con otras etiologías (6,18-20).

Vigilancia de HCC en HGNA

Dificultades para la vigilancia

La vigilancia para HCC en pacientes con HGNA representa una gran carga debido a su alta prevalencia en la población general y la falta de herramientas no invasivas confiables y patrones moleculares que permitan estratificar el riesgo para el desarrollo de HCC en HGNA.

De hecho, la pobre vigilancia de HCC en HGNA ha sido reportada. En un estudio multicéntrico italiano que incluyó 756 pacientes con HCC relacionados con HGNA y hepatitis C; 52% de los HCC asociados con HGNA no fueron diagnosticados en el contexto de un programa de vigilancia, comparado con 37% de los relacionados con HCV, lo que resultó en mayor proporción de diagnóstico en estadíos avanzados (21). También el estudio de cohorte de 1.500 pacientes con HCC del *Veterans Administration* en USA, mostró que el porcentaje de diagnósticos en programa de vigilancia fue menor en pacientes con HGNA que en otras etiologías (40% vs 80%) (22). Adicionalmente, la ecografía utilizada para screening de HCC

puede tener una performance subóptima en individuos obesos, y por el efecto de atenuación del haz de ultrasonido en el hígado esteatósico.

A pesar de la demostración del desarrollo de HCC en HGNA no cirrótico, la incidencia de HCC en estos pacientes (< 1.5%/año) se considera insuficiente para recomendar la vigilancia de HCC en este escenario. A ello se suma la alta prevalencia de HGNA en la población general, lo que impactaría significativamente en la relación costo-efectividad de esta estrategia. Esto podría tener como consecuencia el diagnóstico más tardío de HCC en HGNA no cirrótico y por lo tanto, la menor probabilidad de aplicar tratamientos curativos. Sin embargo, no se demostró que los resultados de tratamientos curativos para HCC en HGNA no cirrótico fueran significativamente diferentes a los observados en HGNA cirrótico. (23)

Probablemente el desarrollo de modelos predictivos del riesgo de desarrollar HCC en HGNA que probablemente incluyan la presencia de obesidad, diabetes, género masculino, y el polimorfismo genético PNPLA3 rs738409 C>G, permita identificar poblaciones de pacientes que requieran inclusión en programas de vigilancia.

Recomendaciones

1. La estrategia recomendada para la vigilancia de HCC en HGNA es la realización de ecografía cada 6 meses por un operador entrenado

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (C): 25%

2. En pacientes *con cirrosis* Child A y B, candidatos a trasplante, según las recomendaciones establecidas en guías actuales (AAEEH, AASLD, EASL)

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

3. En pacientes con HGNA y fibrosis F3, la vigilancia debe considerarse sobre la evaluación individual del riesgo de HCC

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

4. En pacientes con HGNA sin fibrosis significativa en la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar vigilancia para HCC

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Kim G-A, Lee HC, Choe J, Kim M-J, Lee MJ, Chang H-S, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68:140–146
2. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study. *Liver Int* 2015;35:2155–2166
3. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723–1730
4. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2183–2191

5. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orzi LA, Toso C. Should Patients With NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC?. *Transplantation* 2019;103:39–44
6. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117
7. 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;59:2188–2189
8. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al, Latin American Liver Research, Education, Awareness Network (LALREAN). A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42:443-452
9. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–765
10. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;166:1871–1877
11. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369–380
12. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013;108:222–228
13. Krawczyk M, Stokes CS, Romeo S, Lammert F. HCC and liver disease risks in homozygous PNPLA3 p. I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol* 2015;62:980–981
14. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol* 2014;20:12945–12955.
15. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, Meroni M, McCain M, Miele L, et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic individuals. *Sci Rep* 2017;7:4492
16. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of hepatocellular adenoma:

- recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1221–1230
17. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851–859
 18. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124–131
 19. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1230–1237
 20. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433
 21. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A. HCC-NAFLD Italian Study Group Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–838
 22. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, May SB, Kramer JR, Richardson PA, Davila JA, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease–related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:594–601.
 23. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, DeMateo DJ, Cardinal J, Behari J, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis vs. hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* 2012;55:1809–1819

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

Pregunta 11

¿Cuál es la evidencia a favor del tratamiento con dieta en HGNA? ¿Existen estudios comparativos entre diferentes tipos de dieta? ¿Existe algún beneficio demostrado para el ejercicio, ya sea sólo o asociado a la dieta?

Dres Fernando Bessone, Marcelo Mesquida.

Evidencias en favor de la dieta en el HGNA

En países occidentales suele consumirse una dieta poco saludable caracterizada por exceso de fructosa, bebidas cola y un alto consumo de carnes rojas, grasas saturadas y colesterol, asociada a una baja ingesta de fibras, pescado o ácidos grasos omega-3 (1,2).

La mayor parte de los meta-análisis y revisiones sistemáticas fueron realizados tomando en cuenta estudios que incluyeron como variables principales a la dieta y ejercicio pero no comparando diferentes tipos de dieta (3,4).

Un alto consumo de fructosa de tipo industrial puede aumentar el riesgo de fibrosis en pacientes con NASH (5). Si bien existen observaciones clínicas que muestran que en pacientes con sobrepeso la dieta rica en fructosa incrementa la lipogénesis *de novo*, promueve dislipidemia, aumenta la resistencia insulínica y la adiposidad visceral, otros investigadores niegan que la fructosa sea más deletérea que otros azúcares como la glucosa (6). Un meta-análisis reciente concluyó que el intercambio isocalórico de fructosa por otros carbohidratos no indujo HGNA en participantes sanos. Este mismo estudio concluyó que la fructosa provee exceso de energía sólo en dosis extremas. Sin embargo, puede aumentar los lípidos intra-hepatocitarios y la ALT, un efecto más atribuible a un exceso de energía que a la fructosa en sí misma (7).

Es muy importante cumplir con un plan diario de consumo calórico reglado asociado a ejercicio para lograr el objetivo deseado: pérdida de peso y consecuentemente, mejoría de NAFLD/NASH. Varios ensayos clínicos demostraron que una pérdida de al menos 7% del peso corporal puede mejorar el score histológico de fibrosis (8,9).

Actualmente existe consenso en la mayoría de las guías para sugerir que una combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1000 Kcal) combinado con ejercicio de moderada intensidad es capaz de conseguir una pérdida de peso sostenida en el tiempo (10,11). La dieta debe balancear la ingesta de macronutrientes que incluyan carbohidratos y proteínas, y por otra parte micronutrientes compuestos por vitaminas y minerales. Existen evidencias que demuestran que una pérdida de peso más durable fue alcanzada en pacientes con HGNA cuando combinaron dieta y ejercicio por un tiempo mayor a 1 año (12). También fue demostrado que el descenso de peso inducido por dieta en la EHGNA se asocia a una mejoría en el laboratorio hepático y regresión de la fibrosis. Sin embargo, existen pocos estudios controlados y aleatorizados (ECR), donde la mayoría muestran marcadas diferencias en los diseños, analizan diferentes fenotipos de HGNA, con falta de "puntos finales" estandarizados, incluyen un bajo número de pacientes y fundamentalmente, sin evaluación histológica una vez finalizado el estudio.

Existen dos ensayos bien diseñados que cumplieron con la mayor parte de los requisitos necesarios para obtener datos robustos. Uno de ellos, un ECR que incluyó 32 pacientes con diagnóstico histológico de NASH, aleatorizó los pacientes en dos ramas, comparando un grupo con dieta activa asociado a cambios en el estilo de vida con terapia cognitiva-conductual versus un grupo que recibió una educación básica saludable (grupo control) durante 48 semanas. La rama con dieta activa experimentó una mayor pérdida de peso, mayor resolución del NASH (67% versus 20%) y una mayor reducción en el score histológico de NAS (13).

El segundo estudio fue realizado por Vilar Gómez y col. (14) y tiene un diseño similar al anterior pero sin grupo control e incorporando un mayor número de pacientes. Estos autores analizaron prospectivamente 293 pacientes con diagnóstico histológico de NASH a quienes se les recomendó cambiar su hábito en el estilo de vida (dieta hipocalórica asociado a actividad física) durante un periodo de 52 semanas. Uno de los puntos más fuertes de este estudio fue la realización de una biopsia hepática basal y final en 261 pacientes (89% de la muestra inicial). El análisis de los resultados mostró que 72 (25%) de los pacientes resolvieron el NASH, 38 (47%) tuvieron una marcada reducción en el score NAS y en 56 (19%) se observó una reducción de la

fibrosis hepática. Es interesante remarcar que hubo una relación directa entre el grado de pérdida de peso y la mejoría de los patrones histológicos de NASH.

¿Existen estudios comparativos entre diferentes tipos de dieta?

No existen meta-análisis y tampoco estudios con resultados robustos comparando diferentes tipos de dietas. Sin embargo, la dieta mediterránea representa un patrón ideal de dieta saludable para el HGNA porque está compuesta por un bajo tenor de grasas saturadas, proteínas animales, siendo rica en antioxidantes y fibras. Además, mostró una mejoría en la esteatosis por RM cuando se la comparó con una dieta compuesta por un alto contenido de grasa y bajo en carbohidratos (15). Esta combinación equilibrada de nutrientes mostró reducir el riesgo de síndrome metabólico y prevenir los fenómenos cardiovasculares asociados al HGNA (15). Por otra parte, la suplementación de ácidos grasos poli-insaturados omega-3, mostró ser un efectivo tratamiento para el HGNA en un meta-análisis publicado recientemente (16). Este estudio demostró una disminución de ALT y triglicéridos asociado a un aumento en el HDL colesterol, sin embargo no evaluó efectos en la histología hepática.

¿Existe algún beneficio demostrado para el ejercicio, ya sea sólo o asociado a la dieta?

El análisis de la literatura muestra que el ejercicio disminuye en forma significativa el contenido de grasa intrahepática (alrededor de 33%), incluso sin reducción significativa del peso. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran que cuando el paciente logra pérdida significativa de peso combinando dieta y ejercicio, la reducción del contenido hepático de grasa es superior al logrado con el ejercicio solo, razón por la cual, las recomendaciones siempre enfatizan asociar dieta con ejercicio.

Es importante reconocer que hay dispersión de datos en los estudios publicados en cuanto al volumen, intensidad y tiempo de actividad física y en el modo en que se cuantifica el contenido intrahepático de lípidos. En su mayoría se han utilizado técnicas de imágenes (espectroscopía por RM, ecografía o TC) y sólo en algunos pocos estudios se ha complementado con documentación histológica. Se ha comprobado en meta-análisis y revisiones sistemáticas que tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia muestran beneficios y cualquier nivel de

actividad física que supere el gasto calórico del reposo tiene algún tipo de impacto sobre el hígado. Sin embargo, la actividad física planificada en forma de ejercicio, con intensidad moderada a vigorosa, mantenida en el tiempo y con un volumen de al menos 200 minutos por semana, es la que ha demostrado los efectos beneficiosos más importantes; incluyendo regresión de la enfermedad hepática, independientemente de los cambios registrados en el peso corporal (17, 18, 19).

Una de las conclusiones coincidentes en los trabajos revisados, es que el ejercicio disminuyó en forma significativa los niveles de ALT, AST y el contenido de grasa hepática independientemente a lo observado en el peso corporal. Tanto los ejercicios aeróbicos como los de resistencia lograron el mismo efecto, demostrando que los protocolos de moderado a alto volumen y moderada intensidad de ejercicio fueron los más beneficiosos. Debido a la diferencia en el requerimiento de aptitud cardiorrespiratoria, el ejercicio de resistencia es más accesible para personas que no toleren los ejercicios aeróbicos. Datos actuales demuestran que los ejercicios aeróbicos y de resistencia actúan a través de mecanismos diferentes, razón por la cual se ha propuesto la combinación de ambos como mejor estrategia.

Existen pocos datos comparando los porcentajes relativos de disminución del contenido intrahepático de lípidos. Golabi y col. (20) compararon la reducción de lípidos intrahepáticos asociado a ejercicio (30.2%) versus la combinación de dieta y ejercicio, la cual mostró resultados estadísticamente superiores (49.8%). Dos estudios demostraron que la disminución de la esteatosis se correlaciona con el ejercicio moderado-intenso y que hay mayor respuesta con el agregado de mayor intensidad y más frecuencia semanal. Se observó además, que el ejercicio logra disminuir la aparición de HGNA y genera la remisión de la enfermedad en un número significativo de pacientes (34%) (21,22). La remisión de la esteatosis por medio de ejercicio evaluada por ecografía, también fue documentada por un grupo japonés que realizó un seguimiento a largo plazo (10 años) en 1010 pacientes. Estos investigadores observaron que la remisión de la grasa hepática ocurrió en 46% de las personas que adoptaron como medida terapéutica algún tipo de ejercicio aeróbico (23).

Hay pocos trabajos publicados con documentación histológica. Sin embargo, dos ensayos (uno de ellos retrospectivo), comunicaron que los pacientes que realizaron actividad física vigorosa

mostraron una menor actividad histológica del NASH y una tendencia a menores grados de fibrosis hepática (24,25). Por otra parte, otros dos trabajos con un menor número de pacientes y seguidos con biopsia hepática, documentaron una menor actividad en el score de NAS pero sin cambios en el grado de fibrosis (13, 26).

Recomendaciones:

1. La hiperalimentación está íntimamente involucrada en la patogénesis del HGNA y el consejo médico debe estar dirigido a obtener un descenso de peso de al menos 7% del peso basal debido que a partir de allí se constató disminución de la esteatosis, balonización e inflamación hepatocelular.

Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES*. (A): 25%. (B): 75%

*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la respuesta, sin embargo los comentarios/sugerencias en cuanto a las salvedades están dirigidas a aclarar la necesaria gradualidad en el descenso de peso hasta llegar al objetivo de propuesto.

2. Se recomienda asociar dieta hipocalórica con reducción de 500-1000 kcal diarias con ejercicio de moderada intensidad, ya que la combinación de estas terapéuticas es más eficaz en alcanzar pérdida de peso sostenida que cada una de ellas por separado.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

3. Si bien no existen datos robustos en favor de una dieta específica, la dieta mediterránea parece ser apropiada debido a que ha demostrado reducir el riesgo de síndrome metabólico y prevenir la enfermedad cardiovascular asociada al HGNA.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 100%

4. La actividad física planificada en forma de ejercicio (tanto aeróbico como de resistencia) con intensidad moderada a vigorosa, mantenida en el tiempo y con un volumen de al menos 200 minutos por semana, es la que ha demostrado los efectos más beneficiosos, incluyendo regresión de la enfermedad hepática.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

5. De acuerdo a la aptitud cardiorrespiratoria y otras posibles limitantes físicas, el ejercicio de resistencia es más accesible para personas que no toleran el ejercicio aeróbico y es igualmente beneficioso.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

REFERENCIAS

1. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3377–3389.
2. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48:993–999.
3. Katsagoni C, Georgoulis M, Papatheodoridis G, Panagiotakos D, and Kontogiann M. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68: 119-132.
4. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD003619
5. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51: 1961–1971
6. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology* 2013; 145:e1012.
7. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Apr; 68(4):416-23. doi: 10.1038/ejcn.2014.8.
8. Huang MA, Greenon JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1072-1081.

9. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27:103-107.
10. Chalasani N, Younossi Z, Joel E. Lavine et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 1:328-357
11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64:1388-402.
12. Wu T, Gao X, Chen M, et al. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10:313-323.
13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:121–129.
14. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-78
15. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24:2083-2094
16. Xi-Xi He ,Xiao-Li W , Ren-Pin Chen , Chao Chen , Xiao-GangLiu , Bin-JiaoWu , Zhi Ming Huang. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoSOne* 2016; 11:e0162368
17. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68:119-132.
18. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1398-411

19. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, Ueno T, Koga H, George J, Shiba N, Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66:142-152.
20. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, Younossi ZM. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 21:6318-6327
21. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Königsrainer A, Königsrainer I, Kröber S, Niess A, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58:1281-1288
22. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; 65:791-797
23. Osaka T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kojima T, Obora A, Fukui M. Non-alcoholic fatty liver disease remission in men through regular exercise. *J Clin Biochem Nutr.* 2018; 62:242-246.
24. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB; NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:460-468
25. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim YJ, Yoon JH. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver Int* 2015; 35:944-952.
26. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, Harrison SA. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013 ;6:249-259

Pregunta 12

¿Cuáles son los resultados sobre eficacia y seguridad del tratamiento con vitamina E y pioglitazona? ¿En qué subgrupo de pacientes podrían indicarse en la práctica clínica?

Javier Benavides, Alejandra Villamil

En la fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), tanto en la antigua teoría de los “dos impactos” (1) como en la más moderna de los “múltiples impactos paralelos” (2), los fenómenos de stress oxidativo son factores clave en el desarrollo de la enfermedad. Esto explica que diferentes fármacos con propiedades antioxidantes hayan sido evaluados para el tratamiento de esta condición (3).

El efecto de la vitamina E en el HGNA se basa en propiedades que pueden ser agrupadas en: i) Antioxidantes: tiene efecto antioxidante intrínseco como *scavenger* de radicales peroxilípidicos (especies reactivas de oxígeno –ROS- y de nitrógeno –NRS-); también aumenta la actividad de sistemas enzimáticos antioxidantes (superóxido dismutasa; catalasa; peroxidasa de glutatión). Por otra parte, por un efecto de modulación genética, disminuye la expresión de los factores transformadores del crecimiento (TGF) alfa y beta, lo que incrementa el efecto antioxidante y a la vez reduce los fenómenos de apoptosis y de fibrogénesis. ii) Anti-apoptóticas: incrementa enzimas antiapoptóticas (BCL-2) y reduce enzimas proapoptóticas (BAX y P53) y iii) Antiinflamatorias: reduce la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y las interleukinas 1, 2, 4, 6 y 8 (4-6).

El efecto de la vitamina E sobre los valores de las aminotransferasas en pacientes con HGNA (sin objetivos histopatológicos) fue estudiado en siete trabajos randomizados (7-13). En estos estudios se trataron números relativamente pequeños de pacientes (entre 10 y 90) con dosis variables de vitamina E (100 a 1200 mg). En cuatro de ellos se asoció el fármaco con otras drogas (vitamina C; ácido docosahexanoico; colina) o con dieta y ejercicio. A pesar de la heterogeneidad de los diseños, todos ellos demostraron un efecto beneficioso de la vitamina E sobre los niveles de aminotransferasas séricas.

Por otra parte, en un meta-análisis se evaluó el efecto de la vitamina E en los niveles de aminotransferasas en la esteatosis simple, la esteatohepatitis y la hepatitis C (14). Este estudio

reveló que la vitamina E reduce significativamente los niveles de enzimas hepáticas en la esteatohepatitis y en la hepatitis C, no así en la esteatosis simple.

El efecto de la vitamina E sobre la histopatología de pacientes con HGNA fue evaluado en estudios piloto que demostraron mejoría en los niveles de esteatosis, balonización, inflamación e incluso de fibrosis en adultos y niños o adolescentes (15-21).

El estudio PIVENS en adultos (22) y el TONIC en niños (23) fueron los dos ECRs más relevantes que evaluaron el efecto de la vitamina E en la histopatología de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. En el trabajo de Sanyal y cols. (22), 247 pacientes fueron aleatorizadamente asignados para recibir vitamina E 800 mg/d, pioglitazona 30 mg/d o placebo, a doble ciego, durante 96 semanas. El objetivo primario, definido como una disminución del NAS ≥ 2 puntos (con una mejora de al menos 1 punto en el score de balonización y una mejora de al menos 1 punto en la esteatosis o la inflamación) y sin aumento de la fibrosis, fue alcanzado por un porcentaje significativamente superior de pacientes que recibieron vitamina E comparado con los que recibieron placebo (43% vs 19%; $p= 0.001$). Esta mejoría no alcanzó significación estadística en los tratados con pioglitazona (34% vs 19%; $p= 0.04$). Tanto la vitamina E como la pioglitazona mejoraron significativamente el grado de esteatosis hepática ($p=0.005$ y $p<0.01$) y de inflamación lobular ($p=0.02$ y $p=0.004$), aunque ninguno de los dos fármacos logró reducir significativamente la fibrosis ($p=0.24$ y $p=0.12$). Un sub-análisis de este estudio demostró que la mejoría histológica lograda con la administración de vitamina E se asoció al descenso de ALT y fue independiente de la pérdida de peso (24).

El ECR TONIC evaluó, en niños y adolescentes, el efecto de la vitamina E y de la metformina versus placebo, a doble ciego. 173 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica fueron tratados durante 96 semanas. La reversión de la esteatohepatitis se observó en el 58% del grupo tratado con vitamina E ($p= 0.006$ versus placebo), en 41% de los que recibieron metformina (NS versus placebo) y 28% en el grupo placebo (23). Ni vitamina E ni metformina fueron superiores a placebo en el *endpoint* primario del estudio, que era la reducción sostenida de la ALT (23).

Un meta-análisis reciente demostró que la vitamina E reduce los niveles de aminotransferasas, todos los componentes del score NAS y la fibrosis (25).

Un estudio reciente no randomizado comparó la evolución de 90 pacientes con NASH y fibrosis F3 ó F4 que recibieron vitamina E durante un seguimiento de 5.6 años con la de 90 controles (por score de propensión, ajustados por IMC, LDLc, comorbilidades, etc) que no la tomaron; demostrando que el tratamiento con vitamina E redujo el riesgo de muerte o trasplante (adj. HR: 0.30, IC 95%: 0.12-0.74, $p < 0.01$) y de descompensación hepática (adj. sHR: 0.52, IC 95%: 0.28-0.96, $p=0.036$) (26). Esta sería la primera demostración de que una terapia farmacológica pueda modificar la historia natural del NASH con fibrosis avanzada (26).

La pioglitazona es una tiazolidinediona con efecto agonista sobre el PPAR-gamma cuyo principal mecanismo de acción es revertir la disfunción del tejido adiposo y mejorar la sensibilidad a la insulina. En un estudio controlado y randomizado, la administración de 45 mg de pioglitazona durante 6 meses logró una mejoría significativa de los parámetros metabólicos, bioquímicos e histológicos de 55 pacientes prediabéticos o diabéticos con diagnóstico de esteatohepatitis (27). Se observó reducción del NAS en 73% de los tratados con pioglitazona y en 24% de los tratados con placebo ($p < 0.001$) (27).

En el estudio PIVENS ya citado (22), los pacientes que recibieron pioglitazona lograron el objetivo primario (mencionado *supra*) en un porcentaje mayor que los que recibieron placebo (34% vs 19%), aunque esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, un resultado secundario importante, como es la resolución de la esteatohepatitis, se observó en 47% de los tratados con pioglitazona y en 21% de los que recibieron placebo ($p < 0.001$). Además, pioglitazona redujo significativamente el grado de esteatosis ($p < 0.001$) y de inflamación ($p = 0.004$), en ambos casos versus placebo. En cuanto al estadio de fibrosis, las diferencias no fueron significativas (22).

En un ECR reciente, a doble ciego, Cusi *et al.* trataron 101 pacientes diabéticos o prediabéticos con diagnóstico de esteatohepatitis con 45 mg de pioglitazona o placebo durante 18 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona lograron una mejoría del NAS ≥ 2 puntos sin aumento de la fibrosis (*endpoint* primario) o la resolución de la esteatohepatitis en un porcentaje significativamente mayor al grupo placebo (58% y 51% versus 17% y 19%, respectivamente; $p < 0.001$). Asimismo, los pacientes tratados con pioglitazona presentaron una disminución significativa del score de fibrosis ($p=0.04$) (28).

Con respecto a la seguridad, dos meta-análisis sugirieron que la administración de vitamina E en altas dosis y por plazos prolongados podría estar asociada con un aumento de la mortalidad general (29,30). Sin embargo, un meta-análisis más reciente, incluyendo 57 estudios y 246.371 individuos no mostró relación entre la suplementación con vitamina E y mortalidad general (31). Por otra parte, un estudio diseñado para analizar el rol de la vitamina E, el selenio o la combinación de ambos en la prevención del cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años, inesperadamente encontró un aumento modesto de la incidencia del mismo en los tratados con vitamina E (aumento absoluto de 1.6 por cada 1000 personas/años) (32). Por último, otro meta-análisis halló un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en tratados con vitamina E con respecto a placebo (aumento absoluto de 1 episodio adicional por cada 1.250 individuos tomando vitamina E) (33).

Los principales efectos adversos atribuidos a la pioglitazona son la ganancia de peso (por redistribución de la grasa, con disminución del tejido adiposo visceral y aumento del periférico); la osteopenia, con aumento del riesgo de fracturas patológicas en mujeres; y (menos frecuente) la insuficiencia cardíaca congestiva.

De acuerdo con la opinión de los expertos, vitamina E y pioglitazona son las únicas terapias farmacológicas que podrían indicarse en pacientes con HGNA en la actualidad. Dado que deberían administrarse por períodos prolongados y que persisten dudas sobre la seguridad en el largo plazo, sólo deberían indicarse en pacientes en quienes una biopsia hepática haya demostrado la presencia de esteatohepatitis (NASH) más fibrosis significativa (\geq F2); o con NASH y riesgo de progresión (por ejemplo, diabetes, síndrome metabólico, NAS alto). Los potenciales riesgos y beneficios deben ser discutidos en forma individual con el paciente que reúna estas características.

Recomendaciones:

1. La vitamina E en dosis de 800 UI/d puede ser considerada para el tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis, especialmente en aquellos con estadios intermedios de fibrosis (F2 y F3). No hay evidencias que avalen el uso de vitamina E en diabéticos.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 25%. (C): 25%

2. La pioglitazona en dosis de 30 a 45 mg/d puede ser considerada para el tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis, diabéticos o no, especialmente en aquellos con estadios intermedios de fibrosis (F2 y F3).

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%

3. No deben usarse estas drogas en pacientes sin confirmación de esteatohepatitis por biopsia hepática.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

4. Se desconoce la eficacia y la seguridad de ambas drogas en el largo plazo.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 100%

5. Los beneficios potenciales y los riesgos del tratamiento con vitamina E o pioglitazona deben ser discutidos individualmente con los pacientes.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two hits? Gastroenterology 1998; 114:842-845
2. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52:1836-1846

3. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta 1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1667-1672
4. Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: In vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med* 2014; 66:3-12.
5. Ahsan H; Ahad A; Iqbal J; Siddiqui WA. Pharmacological potential of tocotrienols: A review. *Nutr Metab* 2014; 11:52.
6. Calvisi DF; Ladu S; Hironaka K; Factor VM; Thorgeirsson SS. Vitamin E down-modulates INOS and NADPH oxidase in c-myc/tgf-alpha transgenic mouse model of liver cancer. *J. Hepatol* 2004; 41: 815-822
7. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J. Pediatr* 2000; 136:734-738.
8. Kawanaka M; Mahmood S; Niiyama G; Izumi A; Kamei A; Ikeda H; Suehiro M; Togawa K; Sasagawa T; Okita M. Control of oxidative stress and reduction in biochemical markers by vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res* 2004; 29:39-41.
9. Vajro P; Mandato C; Franzese A; Ciccimarra E; Lucariello S; Savoia M; Capuano G; Migliaro F. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: A randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:48-55.
10. Ersoz G; Gunsar F; Karasu Z; Akay S; Batur Y; Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 124-128.
11. Nobili V; Manco M; Devito R; Ciampalini P; Piemonte F; Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1553–1561.
12. Wang CL; Liang L; Fu JF; Zou CC; Hong F; Xue JZ; Lu JR; Wu XM. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1598-1602.

13. Zohrer E; Alisi A; Jahnel J; Mosca A; Della Corte C; Crudele A; Fauler G; Nobili V. Efficacy of docosahexaenoic acid-choline-vitamin E in paediatric NASH: A randomized controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42:948-954.
14. Ji HF; Sun Y; Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and chronic hepatitis C: Results from a meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30: 986-991.
15. Hasegawa T; Yoneda M; Nakamura K; Makino I; Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1667-1672
16. Harrison SA; Torgerson S; Hayashi P; Ward J; Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490.
17. Sanyal AJ; Mofrad PS; Contos MJ; Sargeant C; Luketic VA; Sterling RK; Stravitz RT; Shiffman ML; Clore J; Mills AS. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1107–1115.
18. Dufour JF; Oneta CM; Gonvers JJ; Bihl F; Cerny A; Cereda JM; Zala JF; Helbling B; Stewerwald M; Zimmermann A. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1537-1543.
19. Yakaryilmaz F; Guliter S; Savas B; Erdem O; Ersoy R; Erden E; Akyol G; Bozkaya H; Ozenirler S. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Intern Med J* 2007; 37:229–235.
20. Nobili V; Manco M; Devito R; Di Ciommo V; Comparcola D; Sartorelli MR; Piemonte F; Marcellini M; Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48:119–128.
21. Kawanaka M; Nishino K; Nakamura J; Suehiro M; Goto D; Urata N; Oka T; Kawamoto H; Nakamura H; Yodoi J. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: A pilot study. *Hepat Med* 2013; 5:11–16.

22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362:1675-1685
23. Lavine JE; Schwimmer JB; Van Natta ML; Molleston JP; Murray KF; Rosenthal P; Abrams SH; Scheimann AO; Sanyal AJ; Chalasani N. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-1668
24. Hoofnagle JH; Van Natta ML; Kleiner DE; Clark JM; Kowdley KV; Loomba R; Neuschwander-Tetri BA; Sanyal AJ; Tonascia J; the Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:134-143
25. Sato K; Goshō M; Yamamoto T; Kobayashi Y; Ishii N; Ohashi T; Nakade Y; Ito K; Fukuzawa Y; Yoneda M. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; 31:923-930
26. Vilar Gómez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with NASH and advanced fibrosis. *Hepatology* 2018; 01 December 2018. Doi:10.1002/hep.30368.
27. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297-2307.
28. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland D, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165:305-315
29. Miller ER; Pastor-Barriuso R; Dalal D; Riemersma RA; Appel LJ; Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142:37-46.

30. Bjelakovic G; Nikolova D; Gluud LL; Simonetti RG; Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, CD007176.
31. Abner EL; Schmitt FA; Mendiondo MS; Marcum JL; Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: A meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; 4:158-170
32. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306:1549-1556.
33. Schurks M; Glynn RJ; Rist PM; Tzourio C; Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Brit Med J* 2010; 341:c5702.

Pregunta 13

¿Cuáles son los resultados en pacientes con HGNA que reciben una cirugía bariátrica? ¿Existe alguna técnica que sea mejor que las otras o alguna contraindicación en algún subgrupo?

Inés Alonso, Beatriz Ameigeiras.

La obesidad mórbida está casi universalmente asociada a la presencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). La prevalencia de HGNA en esta población es de 90 a 95%; aproximadamente el 50% presenta esteatohepatitis (EHNA) y según las diferentes series hasta 15% de los pacientes presentan cirrosis al momento de la cirugía (1,2).

La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para la obesidad severa. Está asociada con una disminución de peso significativa y sostenida, además de resolución de las comorbilidades metabólicas (3).

Las indicaciones generales de cirugía bariátrica comprenden (4):

- pacientes con IMC > 40 kg/m²; o mayor a 35 con comorbilidades susceptibles de mejorar tras la pérdida de peso (DM2, HTA, AOS)
- ausencia de trastornos endocrinológicos como causa de la obesidad
- fracasos continuados a tratamientos conservadores
- estabilidad psicológica (ausencia de abusos de sustancias o alcohol, ausencia de trastornos del comportamiento alimentario, alteraciones psiquiátricas mayores)
- compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía (controles médicos, toma de suplementos vitamínicos y, para las mujeres en edad fértil, evitar gesta el primer año postoperatorio).

Por todo esto es importante que los pacientes sean evaluados y acompañados en este proceso por un equipo multidisciplinario formado por cirujanos, clínicos, nutricionista, endocrinólogo, psicólogo, psiquiatra, hepatólogo, neumonólogo, etc. (5).

Se debe mencionar también un subgrupo especial de pacientes, con IMC menor a 35 y mal control metabólico de su diabetes a quienes se les realiza cirugía metabólica. Si bien la técnica quirúrgica es la misma del *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR), en estos pacientes la indicación se basa no en el descenso de peso *per se*, sino en los cambios humorales producidos

que generan resolución de la diabetes, con mejoría del perfil metabólico (6). En evaluación se encuentran otras indicaciones de la cirugía metabólica, entre ellas el HGNA.

Existen tres tipos de técnicas quirúrgicas (7):

- *Malabsortiva*: el *bypass* intestinal o yeyuno-ileal que ha caído en desuso dada la gran cantidad de cirugías de reversión que se realizaron por la gran malabsorción producida y porque causaba deterioro en la función hepática con rápida progresión a la cirrosis (8).

- *Restrictiva*: la manga gástrica o *sleeve* (S) donde se reduce el tamaño del estómago a un volumen de entre 60 y 100 ml (Figura 1).

- *Mixta*: *Bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR), es una técnica restrictiva-malabsortiva. Consiste en la confección de un reservorio gástrico pequeño, que se anastomosa con un asa yeyunal. Ésta es actualmente la técnica quirúrgica recomendada por las guías nacionales e internacionales. Además, es de elección en pacientes con reflujo gastroesofágico, comedores de dulce por el efecto *dumping* que provoca rechazo a estos alimentos y pacientes con DM2 y síndrome metabólico por la respuesta hormonal secundaria al *bypass* intestinal. (Figura 2)

La elección de la técnica quirúrgica depende de la experiencia del cirujano que la realiza, las comorbilidades que presenta el paciente (ej. BPGYR en pacientes con reflujo, pacientes superobesos, adolescentes con comorbilidades graves) (3).

Cuando se realiza un *sleeve*, los mecanismos involucrados que serían responsables de la mejoría metabólica son la disminución de la secreción de ghrelina (hormona orexígena) junto con la menor capacidad de ingesta generada por el tamaño pequeño del reservorio gástrico.

En el BPGYR, los mecanismos involucrados son mucho más complejos, ya que sumados a los anteriores generados por el reservorio gástrico pequeño (restricción), el efecto malabsortivo se produce al dividir el yeyuno en un asa bilio-pancreática, otra alimentaria y otra común; los cambios hormonales suceden como consecuencia de exclusión del fundus gástrico y del intestino proximal al tránsito digestivo y la rápida llegada de los nutrientes al íleon (3, 9).

Hablar de restricción y malabsorción facilita una aproximación al mecanismo de esta cirugía aunque se trata de algo mucho más complejo que se encuentra en constante revisión por la publicación de nuevos hallazgos y descubrimientos. Se describe una alteración en la secreción de hormonas intestinales: ghrelina, péptido simil glucagón-1 y 2 (GLP-1 y GLP-2), neuropéptido

YY (PYY) que, entre otras cosas, condicionan la respuesta del sistema nervioso central a la ingesta, modifican la secreción de insulina y actúan sobre citoquinas pro- y anti-inflamatorias (10,11).

Se modifica además el circuito enterohepático de las sales biliares, y en consecuencia la microbiota. Esto es generado por la llegada del alimento a una porción más distal del intestino (*bypass*), provocando modificación en las células L intestinales, lo que aumenta la re-captación de sales biliares. Estas últimas actúan sobre los receptores FXR, TGR-5, que son responsables de la homeostasis del colesterol, la glucosa y los triglicéridos, entre otras funciones (12-14).

Por lo tanto el BPGYR intervendría en los diferentes mecanismos involucrados en la génesis del HGNA: microbiota, lipotoxicidad, resistencia a la insulina, obesidad, inflamación sistémica y fibrogénesis.

Por lo anteriormente descrito, a largo plazo, los resultados del BPGYR son más alentadores ya que presenta menor proporción de pacientes con re-ganancia de peso y reaparición de comorbilidades.

Al analizar los resultados de las diferentes publicaciones realizados acerca de pacientes sometidos a cirugía bariátrica nos encontramos con algunas dificultades: el bajo número de los pacientes que son analizados en cada estudio, escasos trabajos presentan análisis de biopsias pareadas, se utilizan como parámetro de evolución de la enfermedad hepática las transaminasas, no hay estudios a largo plazo (15,16).

Una de las primeras publicaciones que mostró mejoría en la histología hepática de los pacientes con HGNA sometidos a BPGYR fue la realizada por Dixon et al, donde se evaluó la disminución del grado de fibrosis al año de la intervención quirúrgica (17).

En el estudio NASHOST (18) donde se realizaron biopsias pre-quirúrgicas y a los 6 meses del post operatorio se documentaron cambios beneficiosos no solo en la esteatosis y balonización, sino que también en la fibrosis.

En contrapartida, Mathurin et al, en su estudio publicado en 2009, señalan que la esteatosis y balonización mejoran, y que estos efectos benéficos a largo plazo pueden predecirse con la rápida resolución de la insulino-resistencia; sin embargo, la fibrosis persiste a los 5 años de la cirugía (19).

En uno de los últimos estudios publicados (20), donde se realizaron biopsias pareadas a pacientes sometidos a cirugía bariátrica, se observó que luego de la cirugía el *NAFLD fibrosis score* (NAS) mejoraba significativamente. De las biopsias pre-quirúrgicas que cumplían con todos los criterios histológicos de EHNA, todas presentaban ausencia de EHNA en el postoperatorio.

Al hacer mención a los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis, muchas veces diagnosticada en el acto quirúrgico, ha sido demostrado que en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) los resultados a largo plazo son alentadores cuando se realiza en un centro con experiencia. La función hepática se mantiene estable, se resuelven las comorbilidades y algunos estudios mencionan la mejoría en la histología hepática (fibrosis) (21,22).

La presencia de hipertensión portal en los pacientes con cirrosis es contraindicación para la realización de este tipo de procedimientos (23).

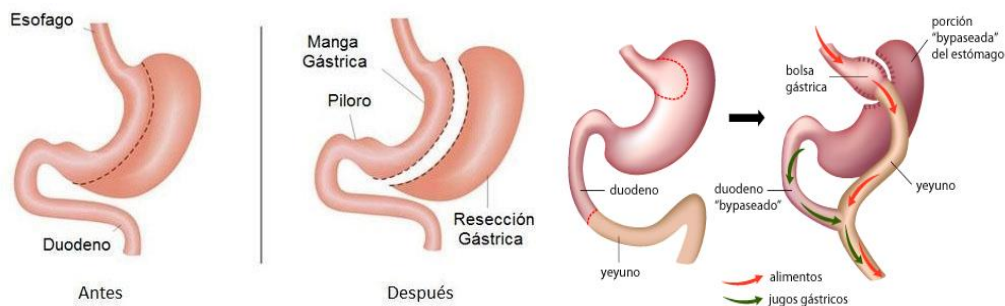


Figura 1. Manga gástrica

Figura 2. Bypass gástrico en Y de Roux

Recomendaciones:

1. La cirugía bariátrica, en especial el BPGYR, es una opción válida de tratamiento para los pacientes con obesidad mórbida y comorbilidades, como diabetes, HTA, apnea obstructiva durante el sueño.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. Aunque el HGNA no es considerado por el momento como una indicación de cirugía bariátrica, en la mayoría de los pacientes con obesidad y NASH que recibieron esta terapia, se ha demostrado un claro beneficio histológico con reducción de la esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

3. Se requieren estudios con mayor número de pacientes con biopsias pareadas y con seguimiento a largo plazo para conocer la eficacia y seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes con HGNA.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 75%. (B): 25%

4. En pacientes con cirrosis, la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa es contraindicación para la realización de este tipo de procedimientos.

Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES. (A): 25%. (B): 75%

*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la respuesta, sin embargo los comentarios/sugerencias están dirigidos a evaluar caso por caso en presencia/ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa y la posibilidad de realizar cirugía bariátrica al tiempo del trasplante en centros de trasplante hepático que cuenten con un programa combinado en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15:310-315.

2. Morita S, De Santi ND, Morita F et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2015; 25:2335-2343.
3. Rubio M, Ballesteros Pomar M, Sanchez Pernaute A, Torres Garcia A. *Manual de Obesidad Mórbida*. 2015. 2 Edición. Editorial Panamericana.
4. Fried M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* 2013; 6:449–468.
5. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9:159-191.
6. Busseto L, Dixon J, De luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric Surgery in Class I Obesity. A Position Statement from the international Federation for the Surgery of Obesity and metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg* 2014; 24:487-519.
7. Fisher BL, Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg* 2002; 184:9S–16S.
8. Hocking MP, Duerson MC et al. Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Eng J Med* 1983; 308:995-999.
9. Fouladi F, Mitchell JE, Wonderlich JA, Steffen KJ. The contributing role of bile acids to metabolic improvements after obesity and metabolic surgery. *Obes Surg*. 2016;26;2492-2502.
10. Sinclair P, Docherty N, le Roux CW. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem* 2017; 64:72-81.
11. Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2018; 15:606-624.
12. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150:2518–2525.
13. Pournaras DJ, le Roux CW. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite. *Diabetes Metab* 2009; 35:508–512.

14. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, et al, ABS Consensus Conference. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1:358–368.
15. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11:137-141.
16. Bower G, Toma T, Harling L et al. Bariatric Surgery and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of liver biochemistry and Histology. *Obes Surg* 2015; 25: 2280-2289.
17. Dixon J, Bhathal P, Huges N, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647-1654.
18. Praveen R, Gomes R, Kumar S et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11:1315-1322.
19. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137:532-540.
20. Von Schonfels V, Beckmann JH, Ahrens M et al. Histological improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *In Press, Surgery for Obesity and Related Diseases* (2018), doi:10.1016/j.soard.2018.07.012.
21. Shimizu H, Phuong V, Maia M et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9:1-6.
22. Mosko J, Nguyen G. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:897-901.
23. Jan A, Narwaria M, Mahawar K. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015; 25: 1518-1526

Pregunta 14

¿Qué métodos y/o estrategia de seguimiento se recomienda en los pacientes con HGNA en tratamiento higiénico-dietético/farmacológico o quirúrgico? ¿Re-estratificaría la presencia de esteatosis y/o fibrosis?

Jorge Daruich, Paola Casciato

La EHGNA es una patología de etiología multifactorial que presenta un estado pro-inflamatorio crónico. Este microambiente se encuentra relacionado con el desarrollo de ateromas, enfermedad cardiovascular, hiperglucemia y cáncer (1-5). El seguimiento de estos pacientes muestra que la primera causa de mortalidad es la cardiovascular, seguida de las enfermedades oncológicas, la hepática (segunda causa en algunos estudios) y las infecciosas (5).

Estudios recientes, prospectivos y retrospectivos, consideran a la fibrosis hepática, la inflamación y la balonización hepatocitaria –aunque no todos concuerdan sobre el segundo y tercero de los mencionados- como los factores responsables de la progresión de la enfermedad a nivel hepático y extrahepático, tanto en los enfermos con esteatosis simple como en aquellos con esteatohepatitis (6-9). Entre los factores extrahepáticos asociados con la aparición y, eventualmente, progresión de la enfermedad se vinculan la hipertensión arterial, el sobrepeso-obesidad, insulino-resistencia/diabetes, dislipidemia (uno o más componentes del síndrome metabólico) y los polimorfismos PNPLA3 y TM6SF2 –aún no validados para su uso en la práctica clínica (10-12). Sin embargo, no hay coincidencia en los estudios realizados en esta población.

De acuerdo al estadio de fibrosis, al momento del diagnóstico, se pueden diferenciar dos grupos de pacientes: los que presentan fibrosis avanzada (F3-4) y aquellos que no la presentan (F0-2).

En los pacientes con HGNA con fibrosis avanzada se debe realizar el *screening* correspondiente a cualquier etiología de cirrosis. Esto incluye investigar la presencia de várices esófago-gástricas y/o gastropatía hipertensiva con endoscopía. Si presentaran várices con riesgo de sangrado, se debería indicar una profilaxis primaria de la hemorragia variceal con propranolol, carvedilol o ligaduras. Si no las presentaran, sería recomendable reiterar el estudio a los 12 meses (ante várices pequeñas) o a los 24 meses (ante ausencia de várices) (13,14). También se debe hacer *screening* del hepatocarcinoma con ecografía y alfa feto proteína, al momento del diagnóstico y

luego semestralmente, mientras persista el mismo estadio de fibrosis (15,16). Del mismo modo, se debe estudiar el metabolismo óseo para investigar osteopenia/osteoporosis (17). A destacar, el seguimiento específico de la fibrosis hepática avanzada por HGNA así como de sus complicaciones extrahepáticas no está consensuado.

Aquellos enfermos con una buena adherencia al tratamiento higiénico dietético con cambios en el estilo de vida, farmacológico o quirúrgico deben ser re-evaluados y, eventualmente, re-estratificados. Las preguntas son: ¿Cada cuánto tiempo?, ¿El tiempo habitual se debe modificar en función de los cambios observados durante el seguimiento? ¿Qué estudios se deberían realizar?

Si bien, como ya se mencionó, no existe consenso sobre la metodología de seguimiento en estos enfermos, algunas publicaciones sugieren realizar controles hepatológicos, cardiovasculares y de los componentes del síndrome metabólico cada 6 a 12 meses. Los estudios hepatológicos incluyen la realización de ecografía abdominal, estudios de laboratorio de rutina, insulino-resistencia, lípidos y aminotransferasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa (18). Debido al mayor riesgo de enfermedad renal observado en algunos estudios, se debería investigar anualmente micro-albuminuria y filtrado glomerular (19). La evolución del porcentaje de grasa hepática, teniendo en cuenta que algunos estudios sugieren que el grado de esta puede predecir la severidad de la esteatohepatitis, puede estudiarse por resonancia magnética espectroscópica o multiparamétrica (6,20-21). La evaluación por métodos no invasivos de la fibrosis hepática con diferentes scores de fibrosis (FIB4, *NAFLD fibrosis score*, APRI, ELF panel, Hepascore, FibroTest), puede evaluarse cada 1-2 años, preferentemente con el mismo score que fue calculado basalmente así como con elastografía por FibroScan®, ARFI o RM (21).

No se dispone aún de métodos no invasivos que permitan diferenciar fehacientemente entre esteatosis (NAFL) y esteatohepatitis (NASH) y el estadio de fibrosis. La biopsia hepática continúa siendo el "*gold standard*" imperfecto para evaluar la lesión hepática, a pesar de los mínimos riesgos de complicaciones, del error de muestreo y de su interpretación por patólogos sin experiencia. De hecho, este procedimiento invasivo es el único que permite realizar el diagnóstico diferencial entre esteatosis (NAFL) y esteatohepatitis (NASH), y permite además,

evaluar con mayor precisión la presencia y estadio de la fibrosis y de evolución de la enfermedad hepática (22-23).

A pesar de la adherencia al cambio del estilo de vida, terapia farmacológica o tratamiento quirúrgico, un porcentaje no despreciable de pacientes presenta progresión de la fibrosis hepática. La biopsia hepática podría repetirse en aquellos individuos en los que el examen basal mostrara fibrosis leve y en quienes persisten los factores considerados de riesgo de progresión, así como también cuando los hallazgos durante el seguimiento sugieran una progresión de la fibrosis hepática. La repetición de la biopsia podría realizarse luego de un periodo de alrededor de 5 años, aunque este tiempo debería considerarse individualmente, en función del criterio clínico. Si los estudios no invasivos como la elastografía mostraran inequívocamente valores compatibles con fibrosis avanzada o cirrosis, no sería necesario reiterar la biopsia.

Recomendaciones

1. La frecuencia y el tipo de controles a realizar durante el seguimiento de los pacientes con HGNA depende del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 100%

2. En aquellos pacientes con fibrosis F3-F4 se debe implementar un programa de vigilancia para detección precoz del HCC así como también investigar la presencia y eventual terapia de las várices esófago-gástricas.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 100%

3. En aquellos pacientes con fibrosis leve en la evaluación inicial, el estadio debe ser re-evaluado por procedimientos no invasivos, de acuerdo a la disponibilidad del centro, con al menos 2 métodos, cada 12 a 24 meses.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%

4. La biopsia hepática podría reiterarse en aquellos individuos en los que los métodos no invasivos durante el seguimiento sugieran una progresión de la fibrosis hepática o luego de un periodo de alrededor de 5 años y debe ser evaluada por un patólogo con experiencia.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 25%. (B): 75%

5. Las manifestaciones extra-hepáticas como diabetes incidente o compromiso cardiovascular deberían ser analizadas cada 6 meses y, en forma anual, evaluar densitometría y afectación renal, con filtrado glomerular-microalbuminuria.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 75%. (B): 25%

REFERENCIAS

1. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *MetabClinExp* 2016; 65:1038-1048.
2. Coppola N, Rosa Z, Cirillo G, et al. TM6SF2 E167K variant is associated with severe steatosis in chronic hepatitis C, regardless of PNPLA3 polymorphism. *Liver Int* 2015; 35:1959-1963
3. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2014; 59:1174-1197.
4. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2016; 15:75-85.
5. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology* 2016; 150:1778-1785.
6. Chalasani N, Wilson L, Kleiner DE, et al. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48:829-834.
7. 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; 149:389–397.

8. Hagstrom H, Nasr P, Eksted, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017; 67:1265-1263.
9. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65:1557–1565.
10. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:894-903.
11. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46:352-356.
12. 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; 13:643-654.
13. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65:310-335.
14. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-752.
15. 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; 14:124-131.
16. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018; 67:358-380.
17. Li M, Xu Y, Xu M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2033-2038.
18. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2014; 59:1174-1197.

19. 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.
20. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017; 153:753–761.
21. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic Modalities for Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Associated Fibrosis. *Hepatology* 2018; 68:349-360.
22. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58:1007–1019.
23. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:481-486.

Pregunta 15

¿Cómo es la evolución de los pacientes con cirrosis por HGNA que reciben un trasplante hepático?

Fernando Cairo, Manuel Mendizabal

La prevalencia de enfermedades que pueden generar cirrosis y necesidad de trasplante hepático está cambiando. En la actualidad la incidencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) como indicación de trasplante hepático se ha incrementado ubicándose como segunda causa en EEUU (1). Cabe destacar que en este grupo se incluyen la cirrosis relacionada a HGNA y la cirrosis criptogénica (CC) también conocida como “*burnt-out NASH*”. La población de pacientes bajo este diagnóstico tiene características demográficas particulares que lo diferencian del resto de las etiologías como mayor prevalencia de diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular lo que aumenta el riesgo de sufrir complicaciones en lista de espera, trasplante y en el seguimiento post trasplante (2). El riesgo de salida de lista de espera en esta población no excede a otras etiologías, siendo relevantes como factores de riesgo para esto, el estado nutricional y el manejo inadecuado de la diabetes (3). La prevalencia de diabetes en los pacientes con HGNA en lista es superior a la observada en otras causas de cirrosis, 54%, y desciende en forma significativa en el post trasplante logrando con ello un adecuado control metabólico y menor riesgo de complicaciones asociadas. Esto se explica por los esquemas inmunosupresores con menor riesgo diabetogénico. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en la población cirrótica no es mayor que en otras etiologías, por lo que el *screening* no difiere de la de otros grupos (4). Más allá del riesgo metabólico aumentado de esta población, la sobrevida en el post trasplante tanto del paciente como del injerto no difiere de otras etiologías (5). Mucho se ha investigado sobre la recurrencia del HGNA en el post trasplante teniendo, según diferentes reportes, una tasa del 80 al 100% (6) Esta recurrencia en general no produce daño severo del injerto, la hipótesis más aceptada es que el componente inflamatorio es menor por el uso de drogas inmunosupresoras (7). El manejo de los pacientes que requieren cirugía de la obesidad, difiere según el momento en el que se plantea su resolución. Los pacientes en lista de espera que tienen score de Child B o C no deberían ser sometidos a este tipo de cirugía ya

que las tasas de complicaciones asociadas hacen prohibitiva su aplicabilidad. Existen reportes de cirugía de la obesidad al momento del trasplante, siendo esta una medida promisoriosa con baja tasa de complicaciones (8). El manejo de pacientes con obesidad en el post trasplante debería realizarse con estricto manejo nutricional, ya que su mortalidad es mayor a la de los pacientes no obesos. En este subgrupo, la cirugía metabólica tiene resultados similares a los de la población general (9).

¿Existen recomendaciones especiales en lo que hace a la inmunosupresión?

La elección de un adecuado esquema de inmunosupresión deberá balancearse entre el riesgo al rechazo del injerto y el desarrollo de efectos adversos no deseados (10). Los pacientes con HGNA que recibieron un trasplante hepático deberían ser tratados con esquemas de inmunosupresión lo menos diabetogénicos y obesogénicos posibles (11). Esto es una tarea difícil considerando la medicación actual utilizada en este contexto. Los inmunosupresores juegan un rol significativo en la exacerbación de la secuela metabólica en pacientes con EHGNA (12). A su vez, algunos estudios sugieren que los pacientes con EHGNA presentarían un mayor riesgo de disfunción renal post-trasplante que el resto de las etiologías (13). Actualmente, los principales inmunosupresores utilizados en pacientes trasplantados hepáticos y su rol en la desregulación metabólica son los siguientes:

- Glucocorticoides: disminuyen la absorción de glucosa periférica y la producción de insulina así como también aumentan la producción de glucosa hepática, favoreciendo el desarrollo de diabetes post trasplante (12-14).
- Inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina): estos fármacos inhiben la producción de IL-2 imposibilitando la expansión clonal de las células T. Ambas drogas comparten un perfil similar de efectos adversos, aunque se considera que el tacrolimus se asocia a menor hipertensión e hiperlipidemia pero mayor incidencia de diabetes *de novo* post-trasplante. Es importante remarcar que ambas drogas son nefrotóxicas (14).
- Micofenolato (mofetil o sódico): es un inhibidor de la proliferación linfocitaria. Su principal ventaja es que no produce disfunción renal ni desregulación metabólica (14).
- Inhibidores mTOR (sirolimus y everolimus): ambos medicamentos actúan inhibiendo diferentes

sitios de la activación de las células T. Su principal efecto adverso es el desarrollo de hiperlipidemia (14).

En términos generales, las recomendaciones para el manejo de la inmunosupresión post-trasplante hepático son similares a las de los pacientes trasplantados por otras etiologías. De todas maneras, en los pacientes con antecedentes de síndrome metabólico y/o HGNA se deberá reforzar que logren un adecuado control de su peso mediante dieta y actividad física. Con respecto al manejo de la inmunosupresión se recomienda minimizar el uso de glucocorticoides en la medida de lo posible. Los inhibidores de calcineurina son los pilares del esquema inmunosupresor. Una estrategia que permita reducir sus dosis para disminuir su efecto diabetogénico sería asociarle micofenolato. Si bien esta estrategia es comúnmente utilizada, la evidencia es limitada. Considerando que un número considerable de pacientes trasplantados por HGNA presentan diabetes, la prevención del desarrollo de insuficiencia renal debe ser valorada por los médicos trasplantólogos. Una de las estrategias recomendadas para evitar esta complicación es disminuir la dosis del inhibidor de calcineurina utilizado y asociar un segundo inmunosupresor, ya sea el micofenolato o everolimus (15). Esta medida nefroprotectora ha demostrado mejoría de la función renal a largo plazo en comparación con aquellos pacientes que se sostienen con monoterapia con tacrolimus (15). En resumen, la elección del esquema inmunosupresor en los pacientes trasplantados por HGNA o que desarrollen síndrome metabólico post-trasplante deberá definirse de manera individual según los antecedentes de cada paciente y su evolución clínica.

Recomendaciones:

1. La prevalencia de cirrosis por NASH está en aumento como indicación de trasplante hepático.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. El manejo inadecuado de las complicaciones metabólicas puede impedir que el paciente acceda en buenas condiciones clínicas al trasplante, aumentando su morbilidad y mortalidad en lista o en el post trasplante hepático

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

3. Los pacientes con HGNA que recibieron un trasplante hepático deberían ser tratados con esquemas de inmunosupresión lo menos diabetogénicos y obesogénicos posibles.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

4. Es necesario implementar estrategias en el régimen inmunosupresor orientadas a disminuir el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal en el período post-trasplante de pacientes diabéticos.

Consenso Delphi: ACEPTADO: (A) 50%. (B): 50%

REFERENCIAS

1. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547–555.
2. Golabi P, Bush H, Stepanova M, ameron T, et al. Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR):1994 to 2016 *Medicine* 2018; 97:31(e11518)
3. O’Leary JG, Landaverde C, Jennings L, et al. Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:700–704.

4. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, Toso C. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation* 2019; 103:39-44.
5. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141:1249–1253.
6. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, Fisher RA, Ham J, Sanyal AJ. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7:363-373.
7. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Timing and Outcomes. *Liver Transpl* 2018; 24:1280-1287.
8. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018; 24:3330-3346.
9. Mosko JD1, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:897-901.
10. Canbay A, Sowa J-P, Syn W-K, Treckmann J. NASH Cirrhosis-the New Burden in Liver Transplantation: How Should It Be Managed? *Visc Med* 2016; 32:234-238.
11. Merola J, Liapakis A, Mulligan DC, Yoo PS. Non-alcoholic fatty liver disease following liver transplantation: a clinical review. *Clinical Transplantation* 2015; 29:728-737.
12. Charlton MR, Levitsky J, Aql B, O’Grady J, Heimbach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018; 102:727-743.
13. Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y et al, *Liver Transpl* 2011; 17:1292-1298
14. En: Eugene R. Schiff, Willis C. Maddrey and K. Rajender Reddy “Schiff’s Diseases of the Liver”, 12th Edition. Wiley-Blackwell. 2017.
15. Chapman WC, Brown RS Jr, Chavin KD, Sudan D, Koneru B, Junge G, et al. Effect of Early Everolimus-Facilitated Reduction of Tacrolimus on Efficacy and Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101:341-349.

Pregunta 16

Terapias farmacológicas en fases avanzadas de investigación clínica.

Juan A. Sordá, Fernando J Barreyro

¿Cuál es el tratamiento ideal del HGNA?

El tratamiento farmacológico “ideal” para el HGNA debería reducir la inflamación hepática, el daño hepatocelular, corregir la resistencia a la insulina subyacente, disminuir la esteatosis y tener efecto anti-fibrótico, con el objetivo clínico de mejorar la calidad de vida, prevenir la morbimortalidad hepática y comorbilidades cardio-metabólicas asociadas. Este paradigma todavía no ha sido alcanzado y tampoco se han diseñado ensayos clínicos con puntos finales que tengan en cuenta todas estas facetas de la EHGNA, principalmente por dificultades metodológicas, costos y duración de los estudios.

¿Qué método diagnóstico ofrece la mejor forma de determinar efectividad terapéutica en la esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA) en los ensayos clínicos?

La histología hepática es actualmente el mejor método a corto plazo para rastrear la progresión de EHNA, donde ciertas características proporcionan información pronóstica sobre el riesgo de progresión. La EHNA, pero no la esteatosis simple, se asocia con un aumento sustancial en el riesgo a largo plazo de desarrollar cirrosis y morbimortalidad hepática [1-4]. Es por ello que han establecido a la resolución de la EHNA, definida como la desaparición de las características necroinflamatorias en el análisis histológico utilizando el *NAFLD Activity Score* (NAS) sin progresión de la fibrosis; o la reducción de la fibrosis sin progresión del NAS, como punto final para los ensayos de fase IIb y fase III (duración de 12-24 meses) de pacientes con EHNA, no cirróticos [5]. Por otra parte, en los pacientes cirróticos compensados, se ha propuesto utilizar como punto final la mejoría del gradiente de presión venosa portal (HVPG, <10 mmHg) y/o reducción del MELD y/o intervalo libre de eventos clínicos (descompensación hepática, mortalidad) [5].

En esta sección se describirán los ensayos clínicos aleatorizados (ECR), controlados a doble ciego de fase II completados con resultados publicados que demuestran efectos sobre la histología de la EHNA, estando algunos de ellos en fase III actualmente.

¿Cuáles son los estudios de fase IIa en EHNA con efectividad en reducir la esteatosis y fibrosis por parámetros no invasivos y que se encuentran en fase IIb/III?

**BMS-986036* es un análogo pegilado del factor de crecimiento de fibroblastos humanos 21 (FGF-21). Fue evaluado en un ECR de fase IIa en pacientes con EHNA (NAS \geq 4) no cirróticos (F1-3) (NCT02413372) [6,7]. Los pacientes recibieron BMS-986036 10 mg/sc/día (n 25), 20 mg/sc/semana (n 23) o placebo (n 26) durante 16 semanas. El punto final primario fue el cambio absoluto de esteatosis por MRI-PDFF. Al fin del tratamiento ambos regímenes de BMS-986036 redujeron significativamente la esteatosis por MRI-PDFF versus placebo (10 mg: 6.8% y 20 mg: 5.2%, vs placebo: 1.3%, $p = 0.0004$ y $p = 0.008$). También se observó una reducción $>15\%$ de la rigidez hepática por elastografía por resonancia magnética (MRE) (10 mg: 36%, 20 mg: 33% vs placebo 7%). Los eventos adversos fueron más frecuentes en pacientes tratados con BMS-986036, diarrea (17% frente a 8% placebo) y náuseas (15% frente a 8%), sin eventos adversos graves. Actualmente se encuentra en evaluación su efecto anti-fibrótico en dos ECR de fase IIb (NCT03486899 y NCT03486912)

¿Cuáles son los estudios de fase IIa en EHNA con efectividad en la respuesta histológica?

**Selonsertib* (GS-4997) es un inhibidor de la quinasa 1 reguladora de la señal de la apoptosis (ASK1). En un reciente ensayo clínico abierto de fase IIa (NCT02466516) no controlado con placebo, se evaluó la seguridad y eficacia de Selonsertib en pacientes con EHNA en monoterapia o en combinación con *Simtuzumab* (anticuerpo monoclonal contra lisil oxidasa (LOX) –simil-2). En este estudio [8] ingresaron 72 sujetos con EHNA (NAS \geq 5 y no cirróticos). Debido a la falta de efecto de Simtuzumab sobre la histología o la farmacocinética de Selonsertib [9], los grupos Selonsertib con y sin Simtuzumab se combinaron. La mejoría de la fibrosis en 1 estadio sin empeoramiento del NAS o progresión a la cirrosis fueron los puntos finales primarios. De los 242 pacientes que participaron, 72 presentaban fibrosis en estadio F2-3, el IMC medio fue de 33 kg/m² y el 71% de los pacientes tenía diabetes. Se observó una mejoría de la fibrosis sin empeoramiento del NAS en 43%, 30% y 20%, mientras que se observó progresión a cirrosis en 3%, 7% y 20%, en el grupo Selonsertib 18 mg (\pm Simtuzumab), Selonsertib 6 mg (\pm Simtuzumab) y Simtuzumab, respectivamente. Selonsertib se encuentra actualmente en dos ECR de fase III STELLAR 4, NCT03053063 y STELLAR 3, NCT03053050. A su

vez, Selonsertib se encuentra en otros ensayos clínicos de fase 2a y 2b en tratamiento combinado: asociado a GS-0976 (inhibidor de la Acetil-Coa carboxilasa) y GS-9674 (agonista no-esteroide de FXR).

**NGM282*, es un análogo del factor de crecimiento de fibroblastos humanos 19 (FGF-19), que fue evaluado en un ECR de fase IIa en pacientes con EHNA (NAS \geq 4, F1-3) (NCT02443116) [10], 82 pacientes fueron asignados para recibir NGM282 3 mg (n 27), 6 mg (n 28) o placebo (n 27) por 12 semanas. El punto final primario fue el cambio absoluto de esteatosis por MRI-PDFF a las 12 semanas. Al final del tratamiento, 20 (74%) pacientes en el grupo de 3 mg y 22 (79%) en el grupo de 6 mg lograron al menos una reducción del 5% en el contenido absoluto de grasa hepática frente a dos (7%) en el grupo placebo. En un análisis post-hoc [11] del grupo NGM282 3mg por 12 semanas, la fibrosis mejoró en \geq 1 estadio en 8 sujetos (50%) y el NAS se redujo en \geq 2 puntos en 10 sujetos (63%). Actualmente está en fase de desarrollo el ECR de fase III.

**GS-0976*, es un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC). Fue evaluado en un ECR de fase IIa (NCT02856555) [12] a recibir GS-0976 20 mg/día (n 49), 5 mg/día (n 51) vs placebo (n 26) por 12 semanas en sujetos con EHNA no cirróticos (\geq 8% de esteatosis por MRI-PDFF y \geq 2.5 kPa por MRE). El punto final primario fue el cambio de la esteatosis hepática por MRI-PDFF. 127 pacientes fueron incluidos con IMC medio de 33 kg/m² y 60% tenían diabetes. En comparación con el placebo, la diferencia de reducción de esteatosis por MRI-PDFF en pacientes que recibieron GS-0976 20 mg fue estadísticamente significativa ($p = 0.002$), pero no para los que recibieron GS-0976 5 mg ($p = 0.14$). No se observaron cambios en MRE. Con respecto al análisis de seguridad se observó hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL), en 14% de los pacientes que recibieron GS-0976 20 mg y en 18% de los pacientes que recibieron GS-0976 5 mg vs ninguno de los pacientes en placebo. Actualmente está en curso el ECR de fase IIb combinado a Selonsertib y GS-9674 (agonista no-esteroide de FXR).

¿Cuáles son los estudios de fase IIb en EHNA con efectividad en la respuesta histológica y que se encuentran en fase III?

**Ácido Obeticolico (OCA)*, es un análogo de ácidos biliares agonista del FXR. En el ECR de fase IIb (FLINT, NCT01265498) [13], se incluyeron 283 sujetos con EHNA (NAS \geq 4) no cirróticos asignados a OCA 25 mg/d o placebo por 72 semanas. El punto final primario fue una

disminución del NAS ≥ 2 puntos sin empeoramiento de la fibrosis. De los 283 sujetos, 52% presentaban diabetes, IMC medio 35 kg/m² y 22% presentaba fibrosis en estadio F3. En el análisis interino programado sobre 219 sujetos por intención de tratamiento, OCA logró el punto final primario en 45% (50/110) en comparación con 21% (23/109) en el grupo placebo ($p=0.0002$). OCA también se asoció con una mejoría en la fibrosis (35% frente a 19%, $p = 0.004$). Sin embargo, no se observó diferencias en la resolución del EHNA con OCA versus placebo (22% frente a 13%, $p=0.08$). Los sujetos tratados con OCA presentaron una pérdida de peso significativa en comparación con el placebo (-2.3 vs 0.0 kg, $p=0.008$). La insulina en ayunas fue más elevada (OCA 29 vs placebo 10 pmol/L, $p=0.02$) como también el índice HOMA-IR (OCA 15 vs placebo 4, $p=0.01$). También se observaron cambios significativos en los lípidos y lipoproteínas séricas con OCA versus placebo: aumento en el colesterol total (0.16 vs -0.19 mmol/L, $p=0.0009$), LDL (0.22 vs -0.22 mmol/L, $p < .0001$) y una disminución en HDL (-0.02 vs 0.03 mmol/L, $p=0.01$). Con respecto al análisis de seguridad, el tratamiento con OCA se asoció con prurito en 23% (1 sujeto suspendió por prurito severo) frente a 6% de los tratados con placebo. Dos muertes ocurrieron en el grupo OCA, una por insuficiencia cardíaca congestiva y otra por infarto de miocardio. Actualmente están en fase de reclutamiento dos ECR de fase III donde utilizan OCA 10 mg/día, OCA 25 mg/día vs placebo, el REGENERATE (NCT02548351) y el REVERSE (NCT03439254).

**Elafibranor* (GFT505) es un agonista dual de PPAR α y δ . Fue evaluado en el ECR GOLDEN de fase IIb (NCT01694849) [14] donde 276 sujetos con EHNA sin cirrosis, fueron aleatorizados para Elafibranor 80 mg/día (n 93) y 120 mg/día (n 91) versus placebo (n 92) por 52 semanas. El punto final primario fue la resolución de EHNA (puntaje de 0 de al menos 1 de los 3 componentes de NAS) sin empeorar la fibrosis. De los 276 sujetos, 40% presentaban diabetes, IMC medio 31 kg/m² y 23% presentaba fibrosis F3. El punto final primario no se logró, no se observó diferencias significativas entre los 3 grupos de estudio, tampoco hubo efecto de Elafibranor sobre la fibrosis en el análisis primario. En el análisis post-hoc sobre aquellos sujetos con NAS ≥ 4 se observó que Elafibranor 120 mg presentó una mayor proporción de resolución de EHNA versus placebo (20% frente a 11%, $p = 0.018$), mientras que no hubo diferencia significativa para el brazo de 80 mg. También, en el análisis post-hoc aquellos con NAS ≥ 4 tratados con

Elafibranor 120 mg con resolución de EHNA mostraron una mejoría significativa en la fibrosis (reducción media de -0.65 ± 0.61 en respondedores vs no respondedores 0.10 ± 0.98 , $p < 0.001$). Se observó un leve aumento en la creatinina sérica en los brazos Elafibranor, donde 7 sujetos tuvieron que interrumpir el tratamiento. Actualmente se encuentra en reclutamiento el ECR de fase III (NCT02704403).

**Liraglutida* es un análogo del péptido-1 simil glucagón (GLP-1). Fue evaluada en el ECR LEAN de fase IIb, Liraglutida 1.8 mg/sc/día vs placebo por 48 semanas (NCT01237119) [15] en pacientes con EHNA histológico (≥ 1 de los 3 componentes de NAS, F 0-4, si F4 Child A). El punto final primario fue la resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis. Ingresaron 52 sujetos, 35% en Liraglutida y 32% en placebo presentaban diabetes, IMC medio fue menor en Liraglutida (34 kg/m²) vs placebo (37 kg/m²) y una menor proporción de sujetos con Liraglutida presentó fibrosis hepática avanzada (F3-F4) (46% vs 58% de placebo) y cirrosis (8% vs 15% de placebo). El grupo Liraglutida alcanzó el punto final primario en forma significativa en comparación con el placebo (39% vs 9% $p=0.019$). No se observaron diferencias significativas en mejoría de inflamación lobular y fibrosis. Liraglutida se asoció con mejoría de la esteatosis (83% frente a 45% de placebo, $p = 0.009$) como también en el balonamiento (61% frente a 32% de placebo, $p = 0.05$). El tratamiento con Liraglutida se asoció con reducciones significativas en el peso corporal, IMC, HbA1c, glucosa y aumento de HDL en comparación con el placebo. En cuanto a los efectos adversos, se observó mayor proporción de efectos secundarios gastrointestinales en el grupo de Liraglutida que en placebo, estreñimiento ocurrió en 27% de los sujetos tratados con Liraglutida pero en ninguno de los sujetos tratados con placebo.

* *Cenicriviroc (CVC)*, es un antagonista dual de quemoquinas C-C 2 y 5. En el estudio CENTAUR (NCT02217475) [16,17], 289 sujetos con EHNA (NAS ≥ 4 , F 1-3) fueron aleatorizados a CVC 150 mg/día o placebo. Los brazos A y C recibieron CVC o placebo respectivamente, durante 2 años; el brazo B recibió placebo en el primer año y luego se cruzó a CVC en el segundo año. Se evaluaron biopsias hepáticas al inicio, año 1 y año 2 de tratamiento. El punto final primario fue una mejora de ≥ 2 en NAS sin progresión de fibrosis, y los puntos finales secundarios fueron la resolución completa del EHNA sin empeoramiento de la fibrosis y la mejoría de ≥ 1 estadio de fibrosis. De los 289 sujetos, 52% presentaban diabetes, IMC medio 34 kg/m² y 67% presentaba

fibrosis en estadio F2-3. En el análisis interino al año, el punto final primario no se alcanzó, no observando diferencias entre los dos grupos (16% frente a 19% para CVC vs placebo, $p=0.5$). Sin embargo, 20% de los sujetos tratados con CVC lograron una reducción de la fibrosis en ≥ 1 estadio sin empeoramiento del NAS en comparación con 10% del grupo placebo ($p=0.023$). Finalmente, 242 sujetos continuaron después del año 1 (121, 61 y 60 por brazo A, B y C). En el análisis final, una proporción similar del grupo tratado con CVC vs placebo logró una mejoría de la fibrosis ≥ 1 estadio y no empeoramiento de EHNA (15% (15/99) en el brazo A frente al 17% (9/54) en el brazo C). En el análisis post-hoc se observó que en aquellos sujetos tratados con CVC que lograron una reducción ≥ 1 estadio de fibrosis en el año 1, este beneficio se mantuvo al año 2 de tratamiento (60% (18/30) en el brazo A frente al 30% (3/10) en el brazo C); además, se observó que una mayor proporción del grupo CVC logró una mejoría de la fibrosis ≥ 2 estadios sin empeoramiento de EHNA (11% (7/65) en CVC vs 3% (1/34) en placebo), siendo esta diferencia no significativa ($p=0.13$). Los eventos adversos fueron comparables para CVC y placebo, no ocurrieron muertes. Por esta tendencia anti-fibrótica actualmente el CVC se encuentra en ensayos clínicos de fase III (AURORA, NCT03028740).

**Aramchol*, es un inhibidor de la esteroil coenzima-A desaturasa-1 (SCD1). Fue evaluado en un ECR de fase IIb (ARREST, NCT02279524) [18] a recibir Aramchol 400 mg/día (n 98), 600 mg/día (n 100) vs placebo (n 47) por 52 semanas, en sujetos con EHNA (NAS ≥ 4) sin cirrosis (F1-3). El punto final primario fue el cambio de la esteatosis hepática por espectroscopia por RM, los puntos finales secundarios fueron mejoría de ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento del NAS, y resolución del EHNA (reducción de los componentes del NAS, 0 punto en balonamiento y 0-1 punto en el componente de inflamación lobular) sin empeoramiento de la fibrosis. Ingresaron 247 sujetos, 60% presentaba F 2-3 y el 70% NAS ≥ 5 . Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa de la esteatosis hepática con 400 mg de Aramchol frente a placebo ($p=0.0450$) y pero no con 600 mg ($p=0.0655$). En cuanto a los resultados histológicos se observó una tendencia mayor de resolución del EHNA sin empeoramiento de la fibrosis con Aramchol 600 mg versus placebo (16.7% frente a 5.0%, $p=0,0514$), no hubo diferencias en los cambios de fibrosis. Actualmente está en fase de desarrollo el ECR de fase III.

Conclusiones. Con las numerosas vías y moléculas implicadas en la patogénesis de la EHNA, es probable que un fármaco con más de un blanco terapéutico o una combinación de fármacos dirigidos a diferentes vías se pueda utilizar para lograr eficazmente los objetivos terapéuticos en el futuro. Debido a que la terapia para el EHNA probablemente sea crónica, los medicamentos utilizados no solo tendrán que ser eficaces, sino que también deben reunir un perfil favorable sobre la seguridad, tolerancia y comorbilidades cardio-metabólicas.

REFERENCIAS

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999, 116:1413-1419.
2. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006, 44:865-873.
3. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH: Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009, 51:371-379.
4. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A *et al*: Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015, 149:389-397 e310.
5. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L: 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, 61:1392-1405.
6. Oral Abstracts (Abstracts 1–263). *Hepatology* 2017, 66(S1):1-148.
7. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri B, Loomba R, Harrison S, Abdelmalek M, Lawitz E, Halegoua-DeMarzio D, Dong Y, Noviello S *et al*: BMS-986036 (pegylated FGF21) in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a phase 2 study. *J Hepatol* 2017, 66:S89-S90.

8. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, Diehl AM, Djedjos CS, Han L, Myers RP *et al*: The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2017.
9. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, Rockey DC, Schall RA, Jia C *et al*: Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018.
10. Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, Trotter JF, Paredes AH, Arnold HL, Kugelmas M, Bashir MR, Jaros MJ, Ling L *et al*: NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018, 391(10126):1174-1185.
11. Harrison S, Rossi S, Bashir M, Guy C, Banerjee R, Jaros M, Owers S, Baxter B, Ling L, Depaoli A: NGM282 improves fibrosis and NASH-related histology in 12 weeks in patients with biopsy-confirmed NASH, which is preceded by significant decreases in hepatic steatosis, liver transaminases and fibrosis markers at 6 weeks. *Journal of Hepatology* 2018, 68:S65-S66.
12. Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, Ruane P, Lawitz EJ, Bennett M, Wang L, Harting E, Tarrant JM, McColgan BJ *et al*: GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018.
13. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B *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(9972):956-965.
14. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell 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(5):1147-1159 e1145.
15. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA *et al*: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* 2016, 387(10019):679-690.

16. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, Francque S, Farrell G, Kowdley KV, Craxi A *et al*: A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018, 67(5):1754-1767.
17. Ratziu V, Sanyal A, Francque S, Sun W, Wong V, Loomba R, Goodman Z, Lefebvre E, Aithal G, Harrison S *et al*: Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis: Year 2 analysis of the Phase 2b CENTAUR study. *J Hepatol* 2018, 68:S1-S2.
18. [<https://www.prnewswire.com/news-releases/galmeds-600-mg-aramchol-achieved-a-regulatory-approvable-endpoint-showing-nash-resolution-without-worsening-of-fibrosis-in-nash-patients-in-the-global-phase-2b-arrest-52-week-study-300664733.html>]

HGNA EN PEDIATRÍA

Pregunta 17

Características del HGNA en el niño y adolescente: epidemiología, prevalencia, historia natural, diagnóstico y tratamiento.

M. Cristina Cañero Velasco, Marcela Galoppo

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) ha aumentado sustancialmente en los últimos 20 años y hoy se ha transformado en la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños y adolescentes. Afecta a todas las razas, tiene una estrecha relación con la obesidad y aumenta con la edad. Es más frecuente en varones, relación 2:1 con respecto a mujeres, con mayor frecuencia en raza hispánica (niños mexicanos) y menor en la raza negra (1). La EHGNA tiene una prevalencia estimada de 20-30% en los países occidentales y 5%-18% en Asia, asociado con las pandemias de obesidad y el consumo excesivo de fructosa. Notablemente, la prevalencia general de HGNA ha alcanzado aproximadamente el 10% en niños, aumentando hasta 17% en adolescentes y 40-70% entre los niños obesos. En Argentina, la prevalencia de HGNA es de 5% en niños con peso normal, 16% en pacientes con sobrepeso y 38% en niños con obesidad.

Historia natural

El comienzo exacto del HGNA es desconocido, pero recientemente han surgido algunas evidencias que sugieren el comienzo de esta enfermedad en el período perinatal en niños con madres portadoras de diabetes mellitus. Un estudio retrospectivo mostró un porcentaje más alto de esteatosis hepática en la resonancia magnética en neonatos de madres obesas con diabetes gestacional comparada con neonatos de peso normal de madres no diabéticas (2). Otras publicaciones mostraron esteatosis hepática en neonatos de madres con un IMC aumentado (2). La etiología del HGNA en niños es atribuida a un polimorfismo genético determinado, a la IR y a la obesidad (2). La EHGNA comprende un espectro que incluye desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) evolucionando a la fibrosis y

posteriormente a la cirrosis. En la mayoría de los pacientes pediátricos, el HGNA está asociado con factores de riesgo metabólico (3) tales como obesidad, DBT y dislipidemia. Mientras que los estudios longitudinales de HGNA pediátrico todavía están siendo realizados, la evidencia muestra que los niños con HGNA tienen un riesgo creciente de complicaciones cardiovasculares, mientras que, en aquellos con NASH, la fibrosis puede evolucionar a cirrosis y sus complicaciones. Los estudios traslacionales sugieren que el HGNA es una enfermedad en la cual las variaciones genéticas y el ambiente interactúan estrechamente para determinar el fenotipo de la enfermedad y la progresión a formas más avanzadas. No hay muchos estudios prospectivos de seguimiento de niños con HGNA por un largo período, por eso el pronóstico aún permanece incierto (4). En niños, se han reportado casos de HGNA tan temprano como los 2 años de edad y casos de NASH con cirrosis a los 8 años de edad (1,2). Es una enfermedad que puede ser progresiva en el niño, de modo de requerir un trasplante hepático durante la infancia (1,2,5).

El HCC es extremadamente raro en la edad pediátrica como complicación de HGNA, aunque hay algún caso publicado en la literatura (1,2). El pronóstico del paciente va a estar en relación al tipo de HGNA y el grado de fibrosis hepática que presente (6).

Diagnóstico

El diagnóstico de HGNA debe ser considerado en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad y en aquellos con algún componente de SM especialmente con antecedentes familiares de HGNA. En niños menores de 6 años, se deben descartar la etiología metabólica y otras causas monogénicas de hígado graso (8,10,11).

El “*screening*” en la población de riesgo permite el diagnóstico de HGNA en etapas iniciales. Se recomienda el análisis de aminotransferasas y ecografía hepática. Las limitaciones consisten en que 1/3 a 2/3 de los pacientes cursan con enzimas normales; que la ecografía hepática detecta la esteatosis cuando la misma involucra al menos el 30% de los hepatocitos; y es técnicamente difícil en pacientes con obesidad severa (7-9,17).

La tomografía computada es más sensible y específica para la detección de esteatosis hepática, pero por la exposición a radiación no se recomienda como método de *screening*. La RM y la RM

con espectroscopía tienen elevada sensibilidad y especificidad para evaluar la presencia, severidad y extensión de la esteatosis pero los costos son elevados y en los niños más pequeños se necesita sedación (9,13,17).

El HGNA es un diagnóstico de exclusión, se debe descartar otras causas frecuentes de hepatopatía crónica y de esteatosis, especialmente aquellas con tratamiento específico como hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatitis C, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad celíaca, tóxicos, enfermedades metabólicas y consumo de alcohol en adolescentes (7,9,10,13,15,16). Es una enfermedad frecuentemente asintomática, en forma aislada los pacientes describen sensación de pesadez o dolor en hipocondrio derecho. La *acantosis nigricans*, que sugiere la presencia de IR, se observa en aproximadamente 40-50% de los pacientes. La hepatomegalia es uno de los signos clínicos más frecuentes. Los niveles de aminotransferasas se encuentran levemente alterados a predominio de ALT. El perfil lipídico se caracteriza por triglicéridos elevados, HDL bajo y menos frecuentemente colesterol total elevado, el índice de HOMA cuando está alterado indica IR (8,10-13,15).

El diagnóstico de certeza se realiza con la BH, que permite diferenciar la ES de la EHNA y establecer el grado de inflamación y de fibrosis. Debe indicarse en aquellos pacientes con sospecha de EHNA en quienes el resultado impactará en el manejo clínico. La evaluación de la severidad del daño a través de la histología tiene implicancias en el seguimiento, la estrategia terapéutica y la concientización individual y familiar (7,9-11,15,17).

Tratamiento

El tratamiento de primera línea en niños y adolescentes con diagnóstico de EHGNA consiste en la intervención en el estilo de vida con modificaciones en la dieta e incremento en la actividad física, orientado a reducir la obesidad central y la IR. El objetivo es revertir la lesión hepática, evitar la progresión a la cirrosis y al HCC, al igual que la enfermedad cardiovascular y la DM2 (7,8,10,11,14). El descenso de peso debe ser gradual y progresivo, basado en una alimentación balanceada que favorezca el crecimiento armónico y la calidad de la estructura ósea. Se recomienda una dieta hipocalórica, equilibrada, armónica e individual. Restricción de azúcares simples y fructosa, de alimentos procesados, favorecer el consumo de alimentos con bajo índice

glucémico (cereales, legumbres, vegetales y frutas). Incorporar alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (gérmen de trigo, semillas de lino, semillas de soja, nueces, pescados). Grasas hasta 30% del valor calórico total con menos del 10% de grasas saturadas. Un descenso de peso de 5% reduciría la ES y un descenso de 10% tendría un impacto positivo en la EHNA. La actividad física recomendada consiste en entrenamiento aeróbico y de resistencia, con intensidad moderada a intensa, con duración de 60 minutos y con una frecuencia mínima de tres veces por semana. Reducir el tiempo frente a la pantalla de la computadora o del televisor a menos de dos horas por día (7,9-13,17).

La PBH es la única forma de determinar la regresión o la progresión del daño hepático. Sin embargo, la frecuencia y el momento de realización de la misma dependerá de cada paciente en forma individual y de la evaluación del riesgo versus beneficio de dicho procedimiento (7,9,10,15-17).

En los últimos años se han evaluado una serie de fármacos y suplementos dietarios para el tratamiento de HGNA en niños y adolescentes. La vitamina E fue investigada en la población pediátrica con NASH por sus propiedades antioxidantes. Ésta no fue superior al placebo en obtener una reducción sostenida de las transaminasas (18). Se observó una mejoría significativa en la balonización hepatocelular, con impacto en el *NAFLD Activity Score* y una significativamente mayor proporción de casos con resolución de NASH (58% con vitamina E versus 28% con placebo, $p=0.006$). No se observó modificación en la esteatosis, inflamación y fibrosis (18). No existe recomendación actual para su utilización en la práctica clínica. Se ha puesto especial interés en la utilización de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, probióticos y prebióticos como una alternativa terapéutica práctica, simple y segura. Todavía faltan evidencias para definir la utilidad de los mismos (7,9,12,17,19). Por el momento, ningún suplemento ni fármaco ha demostrado valor significativo en el manejo de HGNA en niños y adolescentes.

La cirugía bariátrica o el *bypass* gástrico con asa en Y de Roux están indicados en pacientes adolescentes con obesidad mórbida y comorbilidad asociada (AOS, DM2, hipertensión intracraneana idiopática) (7,9,19).

RECOMENDACIONES

1. La prevalencia de HGNA es creciente en todo el mundo y en Argentina es de 5% en niños con peso normal, 16% en pacientes con sobrepeso y 38% en niños con obesidad.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 75%. (B): 25%

2. La historia natural del HGNA en niños y adolescentes es desconocida por la falta de estudios longitudinales. Puede ser variablemente progresiva en relación con el tipo de HGNA (esteatosis versus esteatohepatitis) y el grado de fibrosis presente; pero puede conducir (en el extremo del espectro clínico) a la cirrosis y necesidad de trasplante en la edad pediátrica.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%

3. Se recomienda el *screening* de HGNA en niños prepúberes y adolescentes con sobrepeso y obesidad por medio de ecografía, estudio de las aminotransferasas y exclusión de otras causas de hepatopatía crónica.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

4. El diagnóstico de certeza de HGNA se realiza con la biopsia hepática, que debería indicarse en aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo de esteatohepatitis.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

5. El tratamiento de primera línea para niños y adolescentes con HGNA es el cambio en el estilo de vida, incluyendo dieta hipocalórica, armónica e individual, para favorecer el crecimiento y la calidad de la estructura ósea; y actividad física, aeróbica y de resistencia, con intensidad moderada a intensa, con duración de 60 minutos, con una frecuencia mínima de tres veces por semana.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

REFERENCIAS

1. Shah J, Okubote T, Alkhouri N. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018; 14:407-414.
2. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, Xanthakos SA. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319-334.
3. Long MT, Gurary EB, Massaro JM, Ma J, Hoffmann U, Chung RT, Benjamin EJ, Loomba R. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int* . 2018 Sep 4. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/liv.13956>
4. Maffei C, Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72:1239-1245.
5. Holterman AX, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, Holterman M. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:591-597.
6. Hatton G, Alterio T, Nobili V, Mann JP. Unmet needs in pediatric NAFLD research: what do we need to prioritize for the future? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12:961-967.
7. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328-357.
8. Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22:8078-8093.
9. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. Guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17:947.
10. Murray K, Hsu E. Is nonalcoholic fatty liver disease in children the same as in adults? *Clin Liver Dis* 2012; 16:587-598.
11. Roberts E. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? *J Hepatol* 2007; 46:1133-1142.

12. Lavine E, Ovchinsky N. A critical appraisal of advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012; 32:317-324.
13. Lavine E, Mencin A. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2011, 14:151-157.
14. Chiesa C, Pacífico L, Nobili V et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3082-3091.
15. Galoppo M, Galoppo C, Trifone L, De Matteo E, et al. Esteatohepatitis no alcohólica en niños. XIX Congreso de la Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado. XIV Congreso de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado 2006. *Actas*
16. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatrics* 2013, 13:40.
17. Vos M, Abrams E, Barlow S, Caprio S, Daniels S, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer J, Sundaram S and Xanthakos S. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterol, Hepatol and Nutrition (NASPGHAN). *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319-334.
18. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-1668.
19. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, Nobili V, Mann JP. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2017; 10:1225-1237.
20. Pratt JSA, Browne A, Browne N, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Rel Dis* 2018; 14:882-901.

Pregunta 18

Existen características particulares en la biopsia del niño/adolescente con HGNA, en comparación con la del adulto?

Elena De Matteo

La histopatología del hígado graso no alcohólico en Pediatría tiene características propias con algunas diferencias respecto del adulto, desconociendo hasta el momento si sólo representan dos fenotipos de la misma enfermedad o son la respuesta a diferentes mecanismos patogénicos (1). Las condiciones mínimas para confirmar el diagnóstico son las mismas que para el adulto. Por definición debe existir evidencia de esteatosis hepática mayor al 5% (predominantemente macrovesicular), en ausencia de causas secundarias. Las etiologías secundarias más frecuentes en los niños son, para la esteatosis macrovacuolar, la enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, lipodistrofia, consumo de alcohol y uso prolongado de medicamentos esteatogénicos; y para la microvacuolar, síndrome de Reye y desórdenes genético-metabólicos, como el déficit de lipasa ácida lisosomal (2). Las categorías de HGNA en función de la histopatología son: a. **NAFL**: hígado graso no alcohólico definido por la presencia de más de 5% de esteatosis sin evidencias de injuria celular. b. **NASH**: esteatohepatitis no alcohólica definida por la presencia de más de 5% de esteatosis con evidencias de injuria celular (inflamación con daño hepatocitario) con o sin fibrosis.

A la esteatohepatitis no alcohólica pediátrica se la define por la presencia de esteatosis hepática con inflamación, con o sin balonización hepatocitaria y fibrosis, y se la subdivide en dos grupos:

- Zona 3 (venular): patrón de injuria central o patrón confluyente con balonización hepatocitaria
- Zona 1 (portal): predominio de lesión inflamatoria y fibrosa portal, frecuentemente sin balonización (NASH predominante portal, raramente presente en adultos). Ésta es la forma más frecuentemente presente en niños que se reconoce también como “patrón pediátrico” o “tipo 2” (2). Otros autores reconocen además en niños un tercer patrón llamado “panacinar” (difuso) (3). Por otra parte, si bien el compromiso graso hepático es difuso se reconoce cierta

variabilidad regional. Así por ejemplo, en niños con esteatosis predominante en zona 1 se ha evidenciado mayor progresión a la fibrosis (4).

Con la intención de crear un sistema de graduación reproducible para interpretar la biopsia hepática y considerar las diferencias que pueden existir en niños, varios autores (5) aportaron una escala adicional al *NAFLD activity score* propuesto por el *NASH Clinical Research Network* que incluya la evaluación de la inflamación portal. La propuesta sería:

Esteatosis: 0-3

Inflamación lobular: 0-3

Balonización: 0-2

Inflamación portal: 0-2

Este nuevo sistema fue llamado como *Pediatric NAFLD Histological Score* (PNHS) (5). Se debe aclarar que el score final no es el resultado de sumar los componentes individuales (como en el *NAFLD activity score*); sino que se aplica una fórmula, ya que el análisis de regresión logística reveló que aplicar diferentes ponderaciones a los rasgos histológicos individuales mejoraba la predicción de NASH basada en el diagnóstico del patólogo. El nuevo score puede ser fácilmente calculado ingresando los valores de cada uno de los componentes histológicos individuales en la web: <http://rcc.simpal.com/RCEval.cgi?RCID=RPCxtv#Result> (5).

Recomendaciones:

1. La histopatología del hígado graso no alcohólico en Pediatría tiene características propias con algunas diferencias respecto del adulto, desconociendo hasta el momento si sólo representan dos fenotipos de la misma enfermedad o son la respuesta a diferentes mecanismos patogénicos.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%

2. Las condiciones mínimas para confirmar el diagnóstico son las mismas que para el adulto.

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 75%. (B): 25%

3. A la esteatohepatitis no alcohólica pediátrica se la define por la presencia de esteatosis hepática con inflamación, con o sin balonización hepatocitaria y fibrosis, y se la subdivide en dos grupos: -Zona 3 (venular): patrón de injuria central o patrón confluyente con balonización hepatocitaria, -Zona 1 (portal): predominio de lesión inflamatoria y fibrosa portal, frecuentemente sin balonización (NASH predominante portal, forma mas frecuente en niños).

Consenso Delphi: ACEPTADO (A): 100%

REFERENCIAS

1. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatrics 2013; 13:40.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67:328-357.
3. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. Hepatol Commun 2017; 1:370-378.

4. Africa JA, Behling CA, Brunt EM, Zhang N, Luo Y, Wells A, Hou J, Belt PH, Kohil R, Lavine JE, Molleston JP, Newton KP, Whittington PF, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. In children with nonalcoholic fatty liver disease, zone 1 steatosis is associated with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:438-446.
5. Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein A, Nobili V. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:1312–1318.