

GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.
ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL ESTUDIO DE LAS
ENFERMEDADES DEL HÍGADO, AÑO 2019

EDUARDO FASSIO¹, MELISA DIRCHWOLF², FERNANDO J. BARREYRO³ y LA ASOCIACIÓN
ARGENTINA PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO*/**

¹Sección Hígado, Vías Biliares y Páncreas, Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional
Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, ²Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario, Santa Fe,
³Universidad Nacional de Misiones, CONICET, Posadas, Misiones, Argentina

*Raúl Adrover, M. 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 Lagues, Mónica Marino, Manuel Mendizábal, Marcelo Mesquida, Andrea Odzak, Mirta Peralta,
Ezequiel Ridruejo, Gabriela Ruffillo, Juan A. Sordá, Mario Tanno, Alejandra Villamil

**Luis Colombato, Hugo Fainboim, Adrián Gadano, Cristina Galoppo, Federico Villamil

Resumen El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia aproximada de 25% a nivel global. Su prevalencia es mucho mayor en pacientes con sobrepeso, obesidad y diabetes tipo 2 y es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico. El espectro de la enfermedad hepática es muy amplio, desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y sus complicaciones, como el hepatocarcinoma. La mayoría de los pacientes afectados no progresará a la fibrosis avanzada/cirrosis. A pesar de esto, se ha descrito que la hepatopatía es la tercera causa de muerte entre los pacientes con HGNA, luego de las enfermedades cardiovasculares y las malignas. Entre la enorme cantidad de afectados, lo más importante es identificar a los que están en riesgo de evolución a la cirrosis o sus complicaciones y conocer las opciones de diagnóstico y tratamiento. En esta Guía organizada por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado se revisan las definiciones, los aspectos epidemiológicos, la historia natural y un enfoque práctico sobre algoritmos posibles para estimar la gravedad de la hepatopatía en cada caso, además de analizar los avances en el tratamiento y recomendaciones para el seguimiento. Es importante señalar que no se han publicado datos sobre incidencia o prevalencia de la enfermedad en población general de Argentina, y se alienta a la realización de los mismos.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, guía clínica, diagnóstico, tratamiento

Abstract *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Argentine Association for the Study of Liver Diseases, year 2019.* Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent chronic liver disease worldwide, with an estimated global prevalence of approximately 25%, that is much higher in patients with overweight, obesity and type 2 diabetes. NAFLD is considered as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. It has a wide spectrum, from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and its complications, such as hepatocellular carcinoma. Most of the affected patients will not evolve to advanced fibrosis or cirrhosis. Despite this, it has been described that the hepatic disease is the third cause of death among patients with nonalcoholic fatty liver, after cardiovascular and malignant diseases. Among the huge number of patients affected, the main challenge is to identify those who are at risk of developing cirrhosis or its complications and to recognize the diagnostic and treatment options. In this Guideline, endorsed by the Argentine Association for the Study of Liver Diseases, the definitions, epidemiological aspects, natural history and a practical approach to possible algorithms to estimate the severity of liver disease in the individual patient are reviewed; in addition to analyzing advances in treatment and proposing recommendations for follow-up. It is important to note that no data on the incidence or prevalence of the disease have been published in the general population of Argentina, and it is encouraged to carry them out.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, clinical guidelines, diagnosis, treatment

Recibido: 22-X-2019

Aceptado: 27-III-2020

*Co-autores (en orden alfabético); **Miembros del Comité de Expertos (en orden alfabético)

Dirección postal: Eduardo Fassio, Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Av. Presidente Illia y Marconi s/n, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina

e-mail: efassio@intramed.net

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia estimada de 20-30% en la población general. Engloba un amplio espectro de enfermedad (desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis y cirrosis), y de complicaciones asociadas a la hepatopatía crónica avanzada tales como el hepatocarcinoma. En vista de los significativos avances en el tratamiento de otras enfermedades hepáticas, se estima que el HGNA será la primera causa de indicación de trasplante hepático en el futuro cercano.

Ante el actual y futuro efecto del HGNA en la Salud Pública, es imprescindible analizar datos epidemiológicos locales y establecer algoritmos de diagnóstico y 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 redacción de la "Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico", destinada a médicos clínicos, gastroenterólogos, hepatólogos, diabetólogos, nutricionistas, pediatras y cirujanos; así como también a los pacientes y a otros actores que participan en el proceso de toma de decisiones (financiadore y autoridades sanitarias), con el objetivo de profundizar el conocimiento y brindar las herramientas para la adecuada atención de estos pacientes.

Metodología de evaluación

Se seleccionó el consenso Delphi como método de evaluación de las recomendaciones propuestas por los autores responsables a cada pregunta en estas Guías. Este método 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 5 áreas centrales: epidemiología, historia natural, pesquisa y métodos diagnósticos, tratamiento e HGNA en pediatría. Para evitar una extensión excesiva, este documento no incluye los temas del área pediátrica.

Para asegurar la mayor objetividad posible en las recomendaciones de esta guía, todas las respuestas fueron confeccionadas por dos pares en base a la revisión de la literatura y experiencias de nuestro medio. 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): Respalda la recomendación con alguna salvedad. (C): Respalda la recomendación con mayor salvedad. (D): Rechazar la recomendación con

alguna salvedad. (E): Rechazar la recomendación completamente.

Luego de cada pregunta se expresa la respuesta con la información disponible y las recomendaciones propuestas por los autores, además del porcentaje de consenso entre los expertos consultados. Una recomendación fue aceptada cuando más del 50% de los participantes votaron por A, B o C.

Una versión más extensa de esta guía, incluyendo las 2 preguntas atinentes a Pediatría está disponible en la página web de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, en: <http://www.aaeeh.org.ar/images/CONSENSOSYGUIAS/Guia-de-HGNA-de-la-AAEEH-2019-08-03-19.pdf>.

Epidemiología e historia natural

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?

La HGNA es actualmente la principal etiología de enfermedad hepática crónica. Se la define como la presencia de esteatosis hepática (por estudios de imágenes o histología) en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y de esteatosis, como consumo de alcohol significativo, uso prolongado de medicación esteatogénica (tamoxifeno, amiodarona, entre otras) o desórdenes monogénicos hereditarios.

El HGNA comprende un espectro de hallazgos histológicos que van desde la esteatosis simple (ES), una entidad relativamente benigna, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), considerada la variante más agresiva, con mayor riesgo de fibrosis hepática progresiva, cirrosis y todas sus complicaciones. 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 EHNA se evidencia esteatosis predominantemente macrovesicular mayor o igual al 5% asociada a inflamación lobulillar y balonización, con o sin fibrosis¹.

Existe escasa información en cuanto a la incidencia de esta afección, con algunos estudios publicados en población asiática y en países occidentales, con criterios disímiles para definir HGNA (ecografía, resonancia magnética, elastografía). 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 52.34/1000 personas/año (intervalo de confianza [IC] 95%, 28.31-96.77), mientras que en Europa Occidental y EE.UU. sería de 28/1000 personas/año (IC 95%, 19.34-40.54)². La prevalencia de HGNA está aumentando.

Los porcentajes oscilan entre 10 y 30% a nivel global y la variabilidad se debe a la metodología utilizada para establecer el diagnóstico. Teniendo esto en cuenta, Younossi y col. observaron en el meta-análisis 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 métodos de diagnóstico por imágenes, como la ecografía. Las prevalencias más altas se informaron en América Latina (31%) y medio Oriente (32%), y las más bajas en África (14%)².

El diagnóstico de EHNA es histológico. Ante la imposibilidad de realizar estudios con biopsia hepática en población general, no hay análisis precisos de prevalencia de EHNA entre los individuos con HGNA.

No hay estudios publicados de incidencia y prevalencia de HGNA en Argentina. En una campaña de detección de hepatopatías en la ciudad de Buenos Aires realizada en 2012, Fainboim y col. observaron esteatosis por ecografía en 38.8% de 790 individuos evaluados, que tenían serología negativa para hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) y ausencia de consumo de alcohol significativo³. Sin embargo, la prevalencia de HGNA pudo haber sido sobrestimada, ya que las personas que concurren en forma espontánea a una campaña de detección pueden pensar que presentan un mayor riesgo de sufrir alguna enfermedad hepática (73.5% de las personas evaluadas tenían un índice de masa corporal [IMC] ≥ 25)³.

Se reconocen condiciones que tienen una asociación estrecha con HGNA: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, síndrome metabólico (SM) y síndrome de ovario poliquístico, mientras que se han evidenciado recientemente otras, como hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo, hipogonadismo, psoriasis, y resecciones pancreatoduodenales. En el meta-análisis mencionado *ut supra*, se evaluó la prevalencia de condiciones asociadas a HGNA, con los siguientes resultados: obesidad 51.3% (IC 95%, 41.4-61.2), DM2 22.5% (IC 95%, 17.9-27.9), dislipidemia 69.2% (IC 95%, 49.9-83.5%), hipertensión arterial 39.3%; (IC 95%, 33.1-45.9), SM 42.5% (IC 95%, 30.1-56.05)². La obesidad es el factor de riesgo más común asociado 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 intervención, evidenciaron elevada prevalencia de HGNA. Un estudio en 1000 sujetos con obesidad mórbida demostró una prevalencia de HGNA de 80%, con un 65% de ES y un 14% de EHNA y/o fibrosis⁴. Los pacientes con diabetes mellitus tienen elevada prevalencia de HGNA, estimada entre 45% y 75% en diferentes estudios⁵. Ellos tienen alto riesgo de desarrollar EHNA y 2-4 veces más riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tales como cirrosis y hepatocarcinoma (HCC)⁶. En estudios con biopsias seriadas, DM2 fue un predictor de progresión a EHNA y fibrosis hepática⁷. La prevalencia de HGNA en SM es muy

elevada y es considerado como la manifestación hepática del mismo. En pacientes con HGNA, se observó que la presencia de SM es un predictor independiente de mortalidad global, hepática y cardiovascular, al compararlos con pacientes con HGNA sin SM⁸.

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 de esteatosis (consumo de alcohol significativo, uso prolongado de medicación esteatogénica, desórdenes monogénicos hereditarios).

Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%

2. El HGNA comprende un espectro que va de la esteatosis simple a la esteatohepatitis y la diferenciación entre estas variantes es histológica. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

3. La prevalencia de HGNA es elevada y se ha evidenciado un incremento de la misma en los últimos años. Se estima en 25% a nivel global en población adulta y 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 recomendación, las salvedades están dirigidas a la escasez de datos sobre prevalencia nacional. Dos expertos se abstuvieron de votar.

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

En esta área, el interés está puesto en la identificación de variantes genéticas que permitan reconocer a personas con HGNA en mayor riesgo de progresión a EHNA y cirrosis, de modo que se puedan planificar intervenciones apropiadas para evitar estas complicaciones.

El riesgo de desarrollar una enfermedad está determinado en parte por la susceptibilidad genética. 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. La mayoría de las enfermedades prevalentes (cardiovasculares, diabetes, obesidad), se heredan en un modo multifactorial en el que interviene una combinación de factores genéticos y ambientales.

Se han identificado genes que son modificadores de la sensibilidad a la insulina, del flujo intracelular de ácidos grasos y triglicéridos, del estrés oxidativo, de la respuesta de endotoxinas, de la actividad de citoquinas y de la fibrogénesis. Las secuencias SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) más estudiadas hasta el momento, son el

polimorfismo rs58542926 en el gen *TM6SF2* (*transmembrane 6 super family member 2*)⁹, y la variante rs738409 del gen *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain containing protein 3*)¹⁰. Ésta se asocia con esteatosis en todas las etnias estudiadas. En un estudio basado en la población general, *Dallas Heart Study*, se observó la variante rs738409 en 49% de los sujetos hispanicos, en 23% de los americanos europeos y en 17% de los afroamericanos¹¹. Esto podría contribuir a la variación en la prevalencia de HGNA en diversas etnias en la población estudiada en Dallas: 45% en hispanicos, 33% en blancos, 24% en afroamericanos, a pesar de que no había diferencias en el IMC o en la insulino-resistencia¹². Ser portador del alelo mutado "G" aumenta por 1.8 veces el riesgo de tener HGNA y cuando ambos alelos están mutados (GG) el riesgo es 4 veces mayor con respecto al gen *wild type* (CC)¹³. El gen *PNPLA3* exhibe actividad de lipasa contra los triglicéridos en los hepatocitos y esta variante de sentido erróneo (I148M, una sustitución de isoleucina por metionina en la posición 148) 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 como prueba de diagnóstico y predictor de respuesta a diferentes terapéuticas. En un meta-análisis reciente se observó que la presencia de la variante I148M (rs738409 C/G) en el gen *PNPLA3*, modifica la historia natural del HGNA: los individuos homocigotas GG tienen un contenido de grasa hepática 73% mayor, un riesgo 3.24 veces mayor de presentar *scores* necro-inflamatorios altos y 3.2 veces mayor de presentar fibrosis en comparación con los homocigotas CC¹⁴.

La respuesta a una intervención terapéutica según las características genéticas del sujeto es un área de especial interés. Sin embargo, por su gran complejidad no se ha arribado a conclusiones de valor indiscutido para su aplicabilidad clínica.

Recomendación

4. El uso de pruebas genéticas podría identificar a pacientes en riesgo de desarrollar formas más agresivas de HGNA, pero 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 HGNA. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

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

Se considera que la esteatohepatitis no alcohólica es la variante con mayor riesgo de evolución a fibrosis avanzada/cirrosis y sus complicaciones; mientras que la esteatosis simple es una entidad de curso más benigno. Esta afirmación se basa en los hallazgos de 2 estudios de Dinamarca que compararon la incidencia de cirrosis y la mortalidad entre pacientes con esteatosis simple de etiología no alcohólica y alcohólica^{15, 16}. En ambos observaron una incidencia de cirrosis muy baja en el grupo HGNA (1.2% a 20 años)¹⁶, significativamente menor que en el grupo alcohólico. Además, la supervivencia del grupo HGNA no fue diferente a la de la población general danesa¹⁵. Sin embargo, 2 estudios recientes mostraron que 44% y 64% de los que tenían ES en la biopsia inicial habían progresado a EHNA en la biopsia final, efectuada en promedio 4 y 7 años más tarde^{7, 17}. Esto se había asociado a un deterioro de factores metabólicos en los afectados (ejemplo: desarrollo de diabetes). Estos hallazgos confirmaron que las variantes ES y EHNA 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 pareadas¹⁸⁻²⁰ y recientemente una revisión sistemática analizó a 11 de ellos, incluyendo 411 pacientes (lapso medio entre biopsias de 6 años)²¹. Se determinó progresión de la fibrosis en el 34%, estabilidad en 43% y regresión en 23%. La única variable basal asociada en forma independiente con fibrosis progresiva fue hipertensión arterial (*Odds Ratio* [OR], 1.94, IC 95%, 1.0-3.74). Se analizaron 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 ES y EHNA respectivamente, para progresar de un estadio al siguiente²¹.

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 EHNA) es el mayor determinante de las complicaciones hepáticas y también se asocia en forma significativa con la mortalidad global²²⁻²⁴. En un estudio que incluyó 619 pacientes (seguimiento medio de 12.6 años), Angulo y col. investigaron la relevancia pronóstica de los hallazgos histológicos basales. 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 NAS, EHNA, etc.²². Similarmente, Ekstedt y col., en Suecia, evaluaron el *score* NAS y el estadio de fibrosis en la biopsia basal como predictores de mortalidad global y específica en 229 pacientes con un seguimiento medio de 26.4 años²³. Aquellos 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 general; mientras que los pacien-

tes con F3-F4, independientemente del NAS, tuvieron una mortalidad global aumentada (*Hazard Ratio* [HR] 3.3, IC 95%, 2.3-4.8), así como también cardiovascular y de causa hepática²³. En un estudio más reciente, el grupo sueco analizó una cohorte de 646 pacientes con biopsia basal y seguimiento de 20 años para investigar el efecto de la presencia de EHNA y el estadio de fibrosis sobre la mortalidad global y la morbilidad hepática²⁴. Pacientes con estadios F2-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 grave ($p < 0.001$) con riesgo aumentado a partir del estadio F2 basal. Aunque existió una concordancia entre estadios mayores de fibrosis y presencia de EHNA (94% entre los pacientes con F4, 35% entre aquellos con F0), adicionar la presencia de EHNA no le agregó significancia al riesgo de mortalidad global o morbilidad hepática dado por el estadio de fibrosis²⁴.

Los sujetos con cirrosis compensada por HGNA pueden desarrollar todas las complicaciones clásicas. En un estudio prospectivo presentaron menor incidencia de ascitis, de carcinoma hepatocelular (HCC) y de mortalidad global, aunque mayor mortalidad cardíaca en comparación con cirróticos por HCV²⁵. En otro estudio, la incidencia anual acumulativa de HCC en la cirrosis por HGNA fue de 2.6%²⁶. Varias publicaciones han descrito que los pacientes con HCC por HGNA pueden ser de mayor edad, con tumores de mayor diámetro, estadio más avanzado y que un mayor porcentaje de ellos no estaban inmersos en programas de vigilancia en el momento del diagnóstico en comparación con los de otras etiologías. Otra diferencia observada es un menor porcentaje de cirrosis subyacente en el HCC por HGNA que en otras etiologías^{27, 28}.

La enfermedad del HGNA es multisistémica. La mayoría de las muertes son atribuibles a enfermedades cardiovasculares. Recientes meta-análisis mostraron un aumento en la mortalidad global en pacientes con HGNA debido a la enfermedad cardiovascular (ECV) y a causas hepáticas, con un incremento de la incidencia de diabetes y enfermedad renal crónica (ERC)^{29, 30}.

Diabetes: a pesar de que el HGNA está asociado fuertemente con la obesidad y la DM2, algunas personas con HGNA no son obesas ni diabéticas. Sin embargo, en pacientes que presentan insulino-resistencia (IR), obesidad e hígado graso simultáneamente, se observó un incremento de 14 veces en la incidencia de DM2 (versus 3.9, 1.6 y 2.4 veces en aquellos con IR, obesidad o HGNA aislados)³¹. En una cohorte de Corea se observó que en quienes tuvieron resolución del hígado graso (evaluado por ultrasonografía), no hubo aumento de DM2 incidente; mientras que, por el contrario, el desarrollo de HGNA se asoció con una incidencia duplicada de DM2³².

Enfermedad cardiovascular: en un meta-análisis de 27 estudios transversales se determinó una fuerte asociación

entre HGNA y marcadores subclínicos de aterosclerosis, como incremento del espesor íntima-media de la arteria carótida, de la calcificación arterial coronaria, empeoramiento de la vasodilatación mediada por flujo y la rigidez arterial. Estas asociaciones fueron independientes de factores de riesgo cardiovascular clásicos y del SM³³. El compromiso cardiovascular comprende anomalías en el metabolismo miocárdico que llevan a disfunción ventricular izquierda de tipo diastólica³⁴, arritmias cardíacas y esclerosis valvular aórtica. Las alteraciones cardíacas habitualmente ocurren antes de la presencia de hipertensión portal, sugiriendo que no se deben a los consecuentes cambios en la hemodinámica intrahepática.

Enfermedad renal crónica: un 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 incidencia³⁰. HGNA se asoció con un riesgo aumentado de la prevalencia (OR 2.12, IC 95%, 1.7-2.7) y la incidencia de ERC (HR 1.79, IC 95%, 1.6-1.9) con respecto a los controles. Al analizar los estudios con diagnóstico histológico, se observó que pacientes con EHNA tuvieron mayor prevalencia e incidencia de ERC que aquellos con ES. Además, pacientes con fibrosis F3 tuvieron una prevalencia 5 veces mayor e incidencia 3 veces mayor de ERC que aquellos con estadios F0-F2. Todos los análisis fueron no afectados por presencia de DM2 u otros factores de riesgo³⁰.

Apnea obstructiva durante el sueño (AOS): es una condición caracterizada por episodios recurrentes de apnea e hipopnea, dando lugar a hipoxia e hipercapnia intermitente durante el sueño. Diversos estudios han encontrado una asociación entre AOS y la gravedad del HGNA, siendo el grado de hipoxemia el determinante. La prevalencia de AOS fue mayor en aquellos con HGNA y fibrosis F2-F4 que en estadios menores (72 vs. 44%, $p = 0.04$)³⁵. En otro estudio, AOS se asoció con EHNA y fibrosis \geq F1 en el análisis multivariado, independientemente de otros factores de riesgo tales como edad, género, IMC, DM2 y valores de alanina aminotransferasa (ALT)³⁶.

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 en pacientes con HGNA que en controles^{37, 38}; y un estudio longitudinal en mujeres coreanas mostró una mayor incidencia de CCR en aquellas con HGNA (riesgo relativo [RR] 3.08, IC 95%, 1.02-9.34)³⁹. Otro estudio reciente analizó la tasa de incidencia de cáncer en una cohorte de más de 25 000 individuos (34% de ellos con HGNA) con un seguimiento mediano 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, $p = 0.01$)⁴⁰.

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 obesidad, IR y estado inflamatorio crónico.

Recomendaciones

5. 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%**

6. El grado de fibrosis hepática inicial es el mayor determinante del pronóstico hepático. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

7. El grado de fibrosis hepática 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%**

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

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 hasta 3 tragos (1 trago \approx 1 *Standard UK Unit*, \approx 8g de alcohol) diarios en el hombre y 2 en la mujer (o sus equivalentes semanales de 21 y 14 tragos, respectivamente) como la divisoría para considerar que se trata de HGNA¹. Hay consenso en que el consumo pesado en forma episódica, entendiéndose por tal la ingesta de más de 60 gramos en una ocasión; o el consumo hasta embriagarse; o 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.

¿El consumo moderado de alcohol previene el desarrollo de HGNA? Se ha sostenido que el CMA se asocia a mayor sensibilidad a la insulina⁴¹ y a menor prevalencia de síndrome metabólico, según un meta-análisis⁴². El CMA podría prevenir el desarrollo de HGNA por estos mecanismos. Un meta-análisis que agrupó 16 estudios de corte transversal⁴³ y un estudio de cohorte mostraron que el CMA se asocia con menor prevalencia de HGNA⁴⁴.

También hay evidencias de que el CMA confiere efectos cardioprotectores a sujetos sanos y a aquellos con riesgo cardiovascular^{45, 46}. Esta asociación entre CMA y prevención cardiovascular primaria y secundaria es independiente de factores confundidores. Como contrapartida, existiría una modesta pero significativa asociación entre CMA y riesgo de algunos cánceres (tractos respiratorio

alto y gastrointestinal, mama)⁴⁷. El más reciente análisis sistemático, 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 consumo⁴⁸. 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.

¿El CMA agrava la evolución del hígado graso? Estudios de corte transversal y de cohorte de calidad baja han señalado que en pacientes con HGNA, el CMA disminuye o no aumenta el riesgo cardiovascular y mejora la fibrosis^{49, 50}. Otros, en cambio, encontraron un efecto perjudicial del CMA en la evolución del HGNA. Estudios de cohorte observaron una mayor progresión de la fibrosis⁵¹, un mayor riesgo de HCC en cirróticos con EHNA²⁶ y un aumento de eventos hepáticos graves⁵², respectivamente. Estos estudios no están exentos de debilidades. La mayor progresión de la fibrosis fue evaluada en un número reducido de pacientes, el riesgo estuvo relacionado con la ingesta episódica pesada y el consumo de alcohol solo fue analizado al comienzo del estudio y no a lo largo del seguimiento⁵¹.

En síntesis, la cuestión sobre la inocuidad o perjuicio del CMA en pacientes con HGNA no está resuelta. Para algunos autores, la reducción de eventos cardiovasculares podría compensar los potenciales daños hepáticos. 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.

Recomendaciones

8. El consumo moderado de alcohol puede definirse como una ingesta de hasta 30 gramos diarios en el hombre y 20 gramos diarios en la mujer (o su equivalente de 210 y 140 gramos semanales). Es importante detectar el consumo grave en forma episódica y el consumo hasta embriagarse como factores de riesgo significativos que pueden afectar la evolución del HGNA. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

9. No existen evidencias suficientes para afirmar que el CMA pueda mejorar o agravar la enfermedad del HGNA. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

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

La prevalencia de HGNA es mayor en portadores de SM, obesidad y/o DM2, siendo superior a 70% entre los sujetos obesos o con DM2. Los individuos con HGNA y SM tienen mayor mortalidad global que aquellos sin SM y por cada componente que se adiciona, aumenta el riesgo⁵³. La obesidad y la ganancia de peso se asocian con

progresión de la fibrosis en HGNA⁵⁴. En la DM2 hay mayor prevalencia de EHNA y estadios avanzados de fibrosis.

La ecografía es el estudio más utilizado para identificar HGNA debido a su disponibilidad, seguridad, no invasividad y bajo costo, con una sensibilidad de casi 100% y una especificidad de 90% cuando el contenido de grasa hepático es mayor del 20%⁵⁵. Las aminotransferasas no tienen buena correlación con la presencia de esteatosis como así tampoco con el grado de fibrosis⁵⁶; por lo tanto, no son un método eficaz de *screening*.

Considerando la mutua interacción entre HGNA-DM2 e HGNA-SM⁶, con la consecuente morbimortalidad descrita, se considera prioritario detectar a los pacientes de mayor riesgo, que son los que tendrán mayor enfermedad cardiovascular e incidencia de neoplasias hepáticas y extra-hepáticas⁴⁰. El HGNA cumple con premisas que deberían estar presentes en enfermedades en las cuales se indica *screening*: ser una afección de alta prevalencia que causa frecuente morbimortalidad y puede ser detectable en una etapa asintomática. La ecografía hepática puede ser una herramienta de tamizaje, para luego proceder en los pacientes detectados a una evaluación más profunda, tendiente a determinar la presencia o no de fibrosis hepática avanzada. Debemos recordar que, en nuestro país, según la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 61.6% de la población presenta exceso de peso y 12.7% glucemia elevada/DM2⁵⁷.

Recomendaciones

10. 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%**

11. El método recomendado como *screening* inicial de esteatosis hepática es la ecografía. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

Métodos de diagnóstico

Pregunta 6. **¿Qué métodos diagnósticos se utilizan para confirmar el diagnóstico inicial y establecer el pronóstico hepático? ¿Cuál es la eficacia de los métodos no-invasivos para detección de esteatohepatitis y fibrosis hepática?**

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

Pregunta 8. **¿En qué paciente con HGNA se debería considerar el examen histológico?**

Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario confirmar la presencia de esteatosis hepática en un sujeto que no consume alcohol en forma significativa y sin que haya causas alternativas de esteatosis, enfermedad hepática aguda o crónica¹.

La visualización de grasa mediante imágenes es suficiente para evaluar la presencia de esteatosis hepática en la práctica clínica. El método de elección es la ecografía hepática, con una sensibilidad y especificidad elevadas (60-94%), en quienes tienen más de 30% de los hepatocitos afectados. Métodos más sensibles como la resonancia magnética (RM) no son recomendados como primera opción debido a su disponibilidad limitada y elevado costo.

Establecer el pronóstico hepático: para esto es clave determinar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica y estimar el grado de fibrosis. El método que permite definir ambos aspectos es la biopsia hepática (BH). Al tratarse de un procedimiento costoso, invasivo y susceptible a errores de muestreo⁵⁸, se han desarrollado pruebas y *scores* no invasivos que pueden dividirse según su objetivo:

Estimación de la presencia de esteatohepatitis: varios estudios afirmaron que los niveles de fragmentos de citoqueratina-18 séricos (un marcador de apoptosis), son mayores en EHNA que en ES y una revisión sistemática mostró una sensibilidad de 66% y una especificidad de 82% para el diagnóstico de EHNA⁵⁹, pero con importante superposición de los resultados entre aquellos con esteatosis y esteatohepatitis⁶⁰. Hasta la fecha, ninguna prueba no invasiva ha sido validada para el diagnóstico de EHNA.

Estimación de la fibrosis hepática: puede llevarse a cabo mediante *scores* clínico-bioquímicos o elastografías. La fibrosis es el factor pronóstico más importante en HGNA ya que se correlaciona directamente con el riesgo de mortalidad²²⁻²⁴. Algunos *scores* clínico-bioquímicos han mostrado una precisión diagnóstica aceptable según lo indicado por un área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) > 0.8⁶¹. El *NAFLD Fibrosis Score* (NFS)⁶² y el *FIB-4*⁶³ han sido validados externamente en poblaciones con HGNA, con resultados uniformes. Tienen la ventaja de requerir datos clínicos (edad, IMC, presencia de diabetes) y/o bioquímicos habitualmente disponibles (recuento de plaquetas, aminotransferasas, albúmina). 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. Los valores predictivos negativos (VPN) para excluir fibrosis avanzada son superiores a los valores predictivos positivos (VPP)^{64, 65}; en consecuencia, estas pruebas no invasivas pueden usarse para la estratificación de primera línea con el objetivo de descartar la presencia de fibrosis hepática avanzada.

Entre las técnicas de imagen, la más estudiada es la elastografía de transición (FibroScan[®]). Obtiene mejores

resultados para la detección de cirrosis (F4) que para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3). Similarmente a lo descrito con los *scores* clínico-bioquímicos, el VPN para excluir fibrosis F3-F4 es más alto que el VPP⁶⁶. Sus resultados pueden ser menos fiables en presencia de un IMC elevado. En una serie europea el 19% de los estudios produjeron resultados poco fiables, particularmente en individuos obesos⁶⁷. En éstos, debe usarse la sonda XL (en lugar de la M) para reducir el porcentaje de fallos⁶⁸. Otros tipos de elastografía, como la de onda de corte o *shear-wave* y la elastografía por resonancia magnética, han demostrado tener mayor precisión para la estadificación de la fibrosis hepática de acuerdo a un meta-análisis reciente⁶⁹, pero están menos disponibles.

Algunos autores sugieren que la combinación de *scores* clínico-bioquímicos más elastografía puede proporcionar mejores resultados que cualquier método aislado, permitiendo separar a pacientes con bajo riesgo de fibrosis avanzada (que solo precisan seguimiento) de aquellos con riesgo intermedio-alto de fibrosis, en quienes una BH o estudios por imágenes confirmatorios de cirrosis estarían indicados⁷⁰.

Técnicas de medición de la rigidez hepática (como subrogante de la fibrosis) por elastografía:

Existen cuatro dispositivos no invasivos que realizan elastografía hepática que han sido evaluados en 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).

Elastografía de transición: es una técnica de exploración sencilla, reproducible y con escasa variabilidad interoperator⁷¹. En HGNA, un valor de rigidez ≥ 9.9 kPa posee 95% de sensibilidad y 77% de especificidad para diagnóstico de fibrosis hepática avanzada. La tasa de falla varía entre 3% y 27%, predominantemente en aquellos con IMC alto y uso de sonda M⁶⁷. Se ha desarrollado la sonda XL, con menor tasa de falla respecto a la M en obesos⁷². Además, se ha creado un *software* que permite la cuantificación de esteatosis por parámetro de atenuación controlada (CAP). 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. En un reciente meta-análisis con 2735 pacientes, de los cuales 537 tenían diagnóstico de HGNA, se concluyó que el CAP presenta una aceptable precisión para la detección de esteatosis (AUROC 0.82), siendo los valores de corte hallados para esteatosis leve, moderada y grave de 248, 268 y 280 dB/m, respectivamente⁷³.

Elastografía con onda de corte (SWE): es una técnica de ultrasonido que examina la elasticidad de diferentes tejidos. De acuerdo al meta-análisis de Xiao y col., el AUROC resumen de 3 estudios publicados (n 429) fue

de 0.95 para detectar fibrosis F3 con SWE⁶⁹. Los porcentajes de falla técnica y resultados poco confiables fueron similares a los observados con FibroScan^{®74}.

Elastografía por ARFI (acoustic radiation force impulse): ha sido evaluada en 3 estudios de pacientes con HGNA, informándose elevada precisión diagnóstica para fibrosis avanzada (AUROC 0.90) y riesgo de fracaso entre 2.4% y 21.5%⁷⁴⁻⁷⁶. La tasa de falla técnica o resultados poco confiables en personas con IMC > 30 kg/m² informada fue de 28%, mientras que en quienes tienen un IMC menor fue de 5.2%. 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^{75, 76}. Cassinoto y col. comunicaron valores de 1.15 m/s y 1.53 m/s para alcanzar una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 90%⁷⁴.

Elastografía por resonancia magnética (MRE): ha sido evaluada en varios estudios con gran número de pacientes con HGNA⁷⁷⁻⁸⁰, demostrando una elevada precisión 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 de 7.7%.

Pocos estudios han comparado técnicas elastográficas en series de más de 100 pacientes con HGNA. FibroScan[®] fue comparado con ARFI y SWE, y ningún método produjo mejores resultados que otro⁷⁴. La MRE es la mejor técnica no invasiva para la cuantificación de distintos grados de fibrosis en HGNA, debido a la baja tasa de falla en obesos y a la mayor precisión diagnóstica en comparación con FibroScan[®] y con ARFI^{75, 78-80}. Sin embargo, el acceso a esta técnica es limitado debido a su costo, tecnología y entrenamiento requeridos.

En pacientes con riesgo indeterminado o alto de fibrosis por FIB-4 o *NAFLD fibrosis score* se sugiere el uso de FibroScan[®], SWE o ARFI cuando el IMC es ≤ 35 kg/m² y MRE cuando supera este valor⁸¹. Se necesitan más estudios para establecer la secuencia óptima a utilizar y la validación de los valores de rigidez hepática.

Biopsia hepática (BH): es el *gold standard* para efectuar el diagnóstico diferencial entre ES y EHNA, además de estimar el estadio de fibrosis. Sin embargo, su uso está limitado por ser un procedimiento invasivo y no exento de riesgos, que puede no estar indicado en todos los casos. En la actualidad, decidir en quiénes hay que indicar una BH es uno de los principales dilemas en la atención de los pacientes con HGNA. La BH tiene un riesgo bajo de complicaciones que incluyen dolor y otras infrecuentes como hemoperitoneo, neumotórax, etc. El sangrado significativo ocurre en menos del 0.3% de los casos sin coagulopatía. La incidencia de complicaciones serias y de mortalidad es de 0.30-0.57% y 0.01%, respectivamente⁸². Para minimizar la posibilidad de errores de muestreo es esencial tener una cantidad suficiente de tejido, utilizando una aguja gruesa (calibre

16G) y obteniendo un espécimen de al menos 15-16 mm de longitud.

No existe un consenso definido con respecto a qué estrategia utilizar para decidir en quiénes indicar la biopsia hepática. Los que tienen mayor probabilidad de presentar NASH y fibrosis grave son aquellos que presentan síndrome metabólico. Se sugiere la estimación inicial de los sistemas de *scoring* no invasivos, (NFS, 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 grave). En segunda instancia, intentar la realización de técnicas de elastografía. La consideración de los marcadores no invasivos con o sin elastografía permitirá identificar un grupo de sujetos con un riesgo muy bajo de fibrosis avanzada/cirrosis, en quienes se podrá diferir la BH y poner el énfasis en la corrección de las alteraciones metabólicas y la prevención de las complicaciones cardiovasculares. 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 es aquel que va a requerir de la BH como único medio de confirmar la presencia de NASH o de fibrosis avanzada/cirrosis. En resumen, los sistemas de *scoring* en aquellos pacientes con resultados menores al *cut-off* bajo, sugieren la ausencia de fibrosis avanzada y pueden reducir la necesidad de BH aproximadamente en 75% de los casos⁸³; debiéndose considerar la misma especialmente en los grupos de riesgo alto e intermedio.

Recomendaciones (agrupadas para preguntas 6, 7 y 8)

12. Para establecer el pronóstico hepático del paciente con HGNA es necesario conocer 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%**

13. 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%**

14. 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. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

15. En pacientes con riesgo indeterminado o alto de fibrosis avanzada por FIB-4 o *NAFLD fibrosis score* se sugiere el uso de elastografía de transición, 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 recomendación; los comentarios/sugerencias en cuanto a las salvedades están dirigidas a la mayor validación del Fibroscan® con sonda XL frente al SWE o ARFI.

16. La biopsia hepática puede reservarse para aquellos 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%.

Pregunta 9. ¿Qué información puede aportar el patólogo? ¿Cómo se diferencia la esteatohepatitis no alcohólica de la esteatosis simple?

El examen histopatológico de la BH es considerado el *gold standard* para el diagnóstico y la valoración pronóstica del HGNA. Este método permite: a) confirmar el diagnóstico presuntivo de HGNA, b) diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis, c) conocer los grados de actividad y de fibrosis, d) diagnosticar otras enfermedades coexistentes.

Para confirmar al diagnóstico de EHNA se deben observar los siguientes criterios: 1. Esteatosis, definida como la presencia de vacuolas lipídicas en el citoplasma de los hepatocitos, mayor al 5% de la superficie parenquimato-sa, predominantemente macrovesicular, con distribución predominante en zona 3. 2. Balonización, definida como la injuria caracterizada por aumento de tamaño del hepatocito, con rarefacción citoplasmática y pérdida de la expresión de citoqueratinas 8 y 18, con localización más frecuente en zona 3 y satelitosis. 3. Inflamación lobular, definida como acúmulos de linfocitos o neutrófilos en el parénquima hepático, o microgranulomas.

El diagnóstico de EHNA es cualitativo y no depende de cual sea el resultado del *NAFLD activity score*⁸⁴, aunque existe una cierta correlación en el sentido de que la mayoría de los casos de EHNA tienen un NAS ≥ 5 . La esteatosis simple es definida por la presencia de esteatosis macrovesicular mayor al 5% de la superficie parenquimato-sa, con distribución predominante en zona 3 pero **sin balonización**; puede haber o no inflamación lobular inespecífica.

El sistema más utilizado para graduar la actividad y la fibrosis es el propuesto por el grupo multicéntrico denominado *NASH Clinical Research Network*, que fuera publicado por Kleiner y col.⁸⁵. 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 estimación semicuantitativa de la fibrosis, que puede oscilar desde la ausencia de la misma (F0) a la cirrosis (F4).

Como en cualquier hepatopatía, el grado de fibrosis puede ser subestimado si el espécimen de biopsia es

insuficiente. Se sugiere utilizar agujas de 16 o 15G y obtener una muestra con al menos 10 espacios porta para que la misma sea adecuada.

Recomendaciones

17. La biopsia hepática es el método de elección para el diagnóstico diferencial entre esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, así como para la estadificación. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

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?

El HGNA es una de las principales causas de HCC, con una tendencia creciente en paralelo con el incremento de su prevalencia. La vigilancia, diagnóstico y tratamiento del HCC asociado a HGNA representa un desafío por la prevalencia de la enfermedad, la posibilidad de su desarrollo en ausencia de cirrosis, y el menor acceso al tratamiento curativo, por presencia de comorbilidades y/o por diagnóstico tardío.

En un estudio de HCC en el mundo real que incluyó 18 031 pacientes, el HGNA fue la hepatopatía subyacente en 10-12% de los casos⁸⁶. En EE.UU., el HGNA fue la tercera causa de HCC (14.1% de los casos) después de la hepatitis C y la cirrosis alcohólica según la base de datos SEER-Medicare⁸⁷. En dicha base se observó una prevalencia creciente del HGNA como causa de HCC, con un incremento anual promedio de 9% en un período de 6 años⁸⁷. Un estudio del Reino Unido mostró un incremento del HCC asociado a HGNA entre 2000 y 2010. El HGNA fue la causa más frecuente de HCC en 2010, representando la etiología subyacente en 34.8% de los casos⁸⁸. En Argentina, en un estudio de 708 pacientes, HGNA fue la causa subyacente en 11.4%, representando la tercera etiología. En este estudio se observó un incremento en 6 veces del HCC asociado a HGNA entre 2009 y 2015 (de 4.3% a 25.6% del total, $p < 0.0001$)⁸⁹.

Un rasgo particular del HCC asociado a HGNA es su hallazgo en hígados no cirróticos. En varios estudios de diversos países, la ausencia de cirrosis entre pacientes con HCC fue más frecuente en HGNA que en otras etiologías^{27,28}. Sin embargo, la incidencia de HCC en pacientes con HGNA sin fibrosis avanzada/cirrosis se considera insuficiente para recomendar la vigilancia de HCC en este escenario. Como en otras hepatopatías crónicas, el *screening* para HCC está indicado en sujetos con fibrosis avanzada/cirrosis.

Recomendaciones

18. La vigilancia para HCC debe ser indicada en pacientes con cirrosis, clases de Child A y B, candidatos a

trasplante hepático, según las recomendaciones establecidas en guías de hepatocarcinoma. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

19. En fibrosis F3, la vigilancia debe considerarse sobre la evaluación individual del riesgo de HCC. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

20. En HGNA sin fibrosis significativa, no hay suficiente evidencia para recomendar vigilancia para HCC. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

21. 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%**

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 solo o asociado a la dieta?

En EE.UU. y varios países de Europa Occidental suele consumirse una dieta poco saludable caracterizada por exceso de fructosa, bebidas cola, carnes rojas, grasas saturadas y colesterol, asociada a una baja ingesta de fibras, pescado o ácidos grasos omega-3⁹⁰.

Varios ensayos clínicos demostraron que una pérdida de al menos 5% del peso corporal basal se asocia a una disminución de la esteatosis⁹¹ y un descenso $\geq 7\%$ puede mejorar el *score* NAS y la fibrosis^{92,93}. Actualmente existe consenso en las guías para sugerir que una combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1000 kcal) combinada con ejercicio de moderada intensidad es capaz de conseguir una pérdida de peso sostenida en el tiempo^{1,93}. Evidencias 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 año⁹⁴. El descenso de peso inducido por dieta se asocia a una mejoría bioquímica y de la fibrosis. Existen dos ensayos bien diseñados. En el primero, se distribuyeron en forma aleatoria 32 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA en dos ramas: dieta activa asociada a cambios en el estilo de vida con terapia cognitiva-conductual *versus* grupo control que recibió una educación básica saludable durante 48 semanas⁹⁵. El grupo con dieta activa experimentó mayores pérdidas de peso, resolución de EHNA (67% vs. 20%) y reducción del NAS⁹⁵. En el segundo estudio se enrolaron 293 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA a quienes se les recomendó dieta hipocalórica asociada a actividad física durante un periodo de 52 semanas, sin grupo control. Se realizaron biopsias pareadas en 261 y los resultados mostraron que el 25% resolvió la EHNA, 47% tuvo una significativa reducción

en el *score* NAS y en 19% se observó una reducción de la fibrosis hepática⁹⁶. Es interesante remarcar que hubo una relación directa entre el porcentaje de pérdida de peso y la mejoría de los patrones histológicos. Entre los que obtuvieron un descenso de peso $\geq 5\%$, 58% tenían resolución de EHNA en la biopsia final; entre aquellos con descenso de peso $\geq 10\%$, 90% mostraron resolución de EHNA y 45% mejoría de la fibrosis⁹⁶.

No existen estudios que comparen diferentes tipos de dietas en el tratamiento del HGNA. La dieta mediterránea representa una dieta saludable para el HGNA porque está compuesta por un bajo tenor de grasas saturadas y proteínas animales, siendo rica en antioxidantes y fibras. Demostró una mejoría en la esteatosis por RM en comparación con una dieta baja en carbohidratos, además de reducir el riesgo de síndrome metabólico y prevenir fenómenos cardiovasculares asociados al HGNA⁹⁷.

El ejercicio disminuye en forma significativa los niveles de ALT, aspartato aminotransferasa (AST) y el contenido de grasa hepática, incluso sin reducción significativa del peso. Sin embargo, los estudios muestran que cuando se logra pérdida significativa de peso combinando dieta y ejercicio, la reducción del contenido hepático de grasa es superior al obtenido con ejercicio solo. La actividad física planificada, 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 reducción de la esteatosis, independientemente de los cambios en el peso corporal^{98, 99}. Tanto los ejercicios aeróbicos como los de resistencia lograron el mismo efecto, demostrando que los protocolos de moderado a alto volumen y moderada intensidad fueron los más beneficiosos. Hay pocos estudios publicados con documentación histológica. Un estudio retrospectivo del *NASH Clinical Research Network*, al analizar la relación entre el ejercicio auto-informado y los hallazgos de la BH en 813 adultos con HGNA, demostró que la actividad física vigorosa se asoció a un menor riesgo de tener EHNA¹⁰⁰.

Recomendaciones

22. La hiperalimentación está 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 recomendación, los comentarios/sugerencias están dirigidos a aclarar la necesaria gradualidad en el descenso de peso hasta llegar al objetivo propuesto).

23. 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%**

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

Pregunta 12. ¿Cuáles son los resultados sobre eficacia y seguridad del tratamiento con vitamina E y pioglitazona?

El mecanismo de acción de la vitamina E en HGNA se basa en propiedades antioxidantes, anti-apoptóticas y anti-inflamatorias. El efecto de la vitamina E fue evaluado en estudios piloto que demostraron mejoría en la esteatosis, balonización, inflamación e incluso la fibrosis^{101, 102}. El estudio PIVENS en adultos¹⁰³ y el TONIC en niños¹⁰⁴ fueron los dos ensayos clínicos aleatorizados (ECRs) más relevantes que evaluaron el efecto de la vitamina E sobre la histología de la EHNA. En el ensayo PIVENS, el objetivo primario (mejoría en la EHNA) fue alcanzado por un porcentaje significativamente mayor en quienes recibieron vitamina E comparado con los que recibieron placebo (43% vs. 19%; $p = 0.001$). Esta mejoría no alcanzó significancia estadística en los tratados con pioglitazona (34% vs. 19%; $p = 0.04$). Tanto vitamina E como pioglitazona mejoraron significativamente el grado de esteatosis y de inflamación lobular, aunque ninguno de los dos fármacos logró reducir significativamente la fibrosis¹⁰³. El estudio TONIC evaluó el efecto de la vitamina E y de la metformina vs. placebo en niños y adolescentes. La reversión de la esteatohepatitis se observó en 58% de los tratados con vitamina E ($p = 0.006$ vs. placebo), en 41% de los que recibieron metformina (NS vs. placebo) y en 28% en el grupo placebo¹⁰⁴.

Un meta-análisis reciente demostró que la vitamina E reduce las aminotransferasas, todos los componentes del *score* NAS y la fibrosis¹⁰⁵. Un estudio reciente controlado no-aleatorizado comparó la evolución de 90 pacientes con EHNA y fibrosis F3/F4 que recibieron vitamina E durante un seguimiento de 5.6 años con la de 90 controles (similar edad, género, fibrosis, comorbilidades), demostrando que el tratamiento con vitamina E redujo el riesgo de muerte o trasplante (*adjusted Hazard ratio* [aHR]: 0.30, IC 95%: 0.12-0.74, $p < 0.01$) y de descompensación hepática (aHR: 0.52, IC 95%: 0.28-0.96, $p = 0.036$)¹⁰⁶. Esta sería la primera demostración de que una terapia farmacológica pueda modificar la historia natural del NASH con fibrosis avanzada.

La pioglitazona es un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR-gamma) cuyo principal mecanismo de acción es

revertir la disfunción del tejido adiposo y mejorar la sensibilidad a la insulina. En un ECR, 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 EHNA¹⁰⁷. En el estudio PIVENS¹⁰³, los que recibieron pioglitazona no lograron el objetivo primario vs. placebo (34% vs. 19%, diferencia no significativa). Sin embargo, un punto final secundario importante, como es la resolución de la EHNA, se observó en 47% de los tratados con pioglitazona y en 21% con placebo ($p < 0.001$). Cusi y col. en un ECR reciente¹⁰⁸, compararon pioglitazona vs. placebo durante 18 meses. Los que recibieron pioglitazona lograron el punto final primario (reducción ≥ 2 puntos del NAS sin empeoramiento de la fibrosis) o la resolución de la esteatohepatitis en un porcentaje significativamente mayor al placebo (58% y 51% vs. 17% y 19%, respectivamente; $p < 0.001$). Además, los tratados con pioglitazona presentaron una disminución significativa de la fibrosis ($p = 0.04$)¹⁰⁸.

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. Sin embargo, un meta-análisis más reciente, que incluyó 57 estudios y 246 371 individuos no mostró relación entre la vitamina E y mortalidad general¹⁰⁹. 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)¹¹⁰. 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 1250 individuos tomando vitamina E)¹¹¹.

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 expertos, la vitamina E y pioglitazona son las únicas terapias farmacológicas que podrían indicarse en EHNA en la actualidad. Dado que deberían administrarse por períodos prolongados y que persisten dudas sobre la seguridad en el largo plazo, solo deberían indicarse en quienes una biopsia hepática haya demostrado la presencia de NASH más fibrosis significativa ($\geq F2$); o con NASH y riesgo de progresión (por ejemplo, diabetes, síndrome metabólico, score NAS > 4). Los potenciales riesgos y beneficios deben ser discutidos en forma individual con el paciente que reúna estas características.

Recomendaciones

25. La vitamina E en dosis de 800 UI/d puede ser considerada para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, especialmente en 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%**

26. La pioglitazona en dosis de 30 a 45 mg/d puede ser considerada para el tratamiento de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, diabéticos o no, especialmente en aquellos con estadios intermedios de fibrosis (F2 y F3). **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%**

27. Los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento con vitamina E o pioglitazona deben ser discutidos individualmente con los pacientes. No deberían indicarse estos fármacos en pacientes sin confirmación de esteatohepatitis por biopsia hepática. Se desconoce la eficacia y la seguridad de ambas drogas en el largo plazo. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

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?

La obesidad mórbida se asocia a una prevalencia de HGNA de 90-95%; aproximadamente 50% y hasta 15% de los afectados presenta EHNA y cirrosis respectivamente al momento de la cirugía^{112, 113}. La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para la obesidad grave, se asocia con disminución de peso sostenida y resolución de las comorbilidades metabólicas. Existen tres tipos de técnicas quirúrgicas: 1) Malabsortiva: el *bypass* yeyunoileal que ha caído en desuso dada la gran malabsorción producida, que causa deterioro en la función hepática con rápida progresión a la cirrosis. 2) Restrictiva: la manga gástrica, donde se reduce el tamaño del estómago a un volumen de 60-100 ml. 3) Mixta: *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR), es una técnica restrictiva-malabsortiva. Es actualmente la técnica recomendada por guías nacionales e internacionales. La elección de la técnica dependerá de la experiencia del equipo que la realiza y las comorbilidades presentes (ej. BPGYR en pacientes con reflujo, superobesos, adolescentes con comorbilidades graves)¹¹⁴.

Con respecto al efecto de la cirugía bariátrica sobre el HGNA, una de las primeras publicaciones que mostró mejoría en la histología hepática de los sometidos a BPGYR fue la realizada por Dixon y col., donde se observó disminución de la fibrosis al año de la intervención quirúrgica¹¹⁵. En el estudio NASHOST se documentaron cambios beneficiosos en la esteatosis, balonización y en la fibrosis¹¹⁶. En cambio, Mathurin y col. señalaron disminución de la esteatosis y balonización pero no de la fibrosis a los 5 años de la cirugía¹¹⁷. En uno de los últimos

estudios publicados, se observó que luego de la cirugía el *score* NAS mejoraba significativamente presentando una elevada resolución de la EHNA¹¹⁸.

En pacientes con cirrosis compensada, que muchas veces es reconocida recién en el acto quirúrgico, los resultados metabólicos a largo plazo pueden ser buenos, pero la cirugía debería ser realizada en centros con gran experiencia. La mortalidad hospitalaria es 2 veces mayor en cirróticos compensados con respecto a no cirróticos; y en cirróticos descompensados, 21 veces mayor¹¹⁹. La mortalidad es mayor en centros con hasta 50 cirugías por año, intermedia con 50-100 y menor con más de 100¹²⁰. La presencia de hipertensión portal en los pacientes con cirrosis es una contraindicación para la cirugía bariátrica, por la alta tasa de complicaciones posoperatorias¹²⁰.

Recomendaciones

28. La cirugía bariátrica, en especial el BPGYR, es una opción válida de tratamiento para los pacientes con obesidad mórbida y comorbilidades, como diabetes, hipertensión arterial (HTA), apnea obstructiva del sueño. El HGNA, en sí mismo, no es considerado por el momento como una indicación de cirugía bariátrica. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 100%**

29. En pacientes con cirrosis, la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa es contraindicación para la realización de cirugía bariátrica. **Consenso Delphi: ACEPTADO CON SALVEDADES. (A): 25%. (B): 75%** (*Comentario de los coordinadores: los expertos aceptan la recomendación, los comentarios/sugerencias están dirigidos a evaluar caso por caso en presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y la posibilidad de realizar cirugía bariátrica al tiempo del trasplante hepático en centros que cuenten con un programa combinado).

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

De acuerdo al estadio en el momento del diagnóstico, se pueden diferenciar dos grupos de pacientes: los que presentan fibrosis avanzada (F3-4) y los que no la presentan (F0-2). En aquellos con fibrosis avanzada se deben realizar los controles correspondientes a cualquier cirrosis. Esto incluye investigar la presencia de várices esófago-gástricas con endoscopia^{121, 122} y la vigilancia del hepatocarcinoma. Del mismo modo, se debe estudiar el metabolismo óseo para investigar osteopenia/osteoporosis¹²³.

Si bien no existe consenso sobre la metodología de seguimiento en estos enfermos, algunas publicaciones sugieren realizar controles hepatológicos, cardiovas-

culares y del síndrome metabólico cada 6-12 meses. Debido al mayor riesgo de enfermedad renal observado, se debería investigar anualmente micro-albuminuria y filtrado glomerular³⁰.

A pesar de la adherencia al cambio del estilo de vida, un porcentaje presentará progresión de la fibrosis hepática. La evaluación por métodos no invasivos de la fibrosis con *scores* (NAFLD fibrosis score, etc.) y elastografía puede reiterarse cada 1-2 años. La biopsia hepática podría repetirse en pacientes con fibrosis basal leve en quienes persisten factores de riesgo de progresión o cuando los estudios no invasivos sugieran una progresión de la misma. Si los estudios no invasivos como la elastografía mostraran inequívocamente valores compatibles con fibrosis avanzada/cirrosis, no sería necesario reiterar la biopsia.

Recomendaciones

30. 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%**

31. En pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis, se debe implementar un programa de vigilancia para detección precoz del HCC, así como también investigar la presencia y eventual terapia de várices esófago-gástricas. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A) 100%**

32. En pacientes con fibrosis leve en la evaluación inicial, el estadio debe ser re-evaluado por procedimientos no invasivos cada 12 a 24 meses. **Consenso Delphi: ACEPTADO. (A): 50%. (B): 50%**

Pregunta 15. ¿Cómo es la evolución de los pacientes con cirrosis por HGNA que reciben un trasplante hepático? ¿Existen recomendaciones especiales en lo que hace a la inmunosupresión?

La prevalencia del HGNA como indicación de trasplante hepático se ha incrementado recientemente¹²⁴. Los pacientes con HGNA tienen características que los diferencian de otras etiologías como mayor prevalencia de diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular, lo que aumenta el riesgo de complicaciones en lista de espera, durante el trasplante y post trasplante¹²⁵. A pesar del riesgo metabólico aumentado de esta población, la supervivencia en el post trasplante tanto del paciente como del injerto, no difiere de otras etiologías¹²⁶. La recurrencia del HGNA en el post trasplante tiene una incidencia de 80-100%¹²⁷.

Pacientes en lista de espera, Child B o C no deberían ser sometidos a cirugía bariátrica ya que la tasa de complicaciones asociadas es elevada. Existen publicaciones que informan sobre cirugía bariátrica al momento del trasplante, siendo una medida promisoriosa con baja tasa de complicaciones. El tratamiento de la obesidad en el post trasplante debería realizarse con estricto control nutricional.

La elección del esquema de inmunosupresión deberá balancearse entre el riesgo al rechazo del injerto y el desarrollo de efectos adversos no deseados. En términos generales, las recomendaciones para el control de la inmunosupresión post-trasplante hepático son similares a las de trasplantados por otras etiologías. En aquellos con antecedentes de síndrome metabólico y/o HGNA se deberá enfatizar un adecuado control de su peso mediante dieta y actividad física. Con respecto a la inmunosupresión se recomienda minimizar el uso de glucocorticoides. Los inhibidores de calcineurina son los pilares del esquema inmunosupresor, siendo una estrategia menos diabotogénica la asociación con micofenolato. Considerando que una proporción de trasplantados por HGNA presenta diabetes, la prevención de insuficiencia renal es un aspecto importante a ser valorado por los trasplantólogos. Las estrategias recomendadas para evitar esta complicación son disminuir la dosis del inhibidor de calcineurina y asociar un segundo inmunosupresor, ya sea micofenolato o everolimus¹²⁸. Esto ha demostrado mejoría de la función renal a largo plazo en comparación con monoterapia con tacrolimus¹²⁸.

Recomendaciones

33. Dado que ha aumentado la prevalencia de cirrosis por HGNA como indicación de trasplante hepático, es necesario implementar estrategias en el régimen inmunosupresor orientadas a disminuir la incidencia de diabetes y el riesgo de insuficiencia renal en pacientes diabéticos.
Consenso Delphi: ACEPTADO: (A) 50%. (B): 50%

Pregunta 16. ¿Cuáles son las terapias farmacológicas que están en fases avanzadas de investigación clínica?

El tratamiento farmacológico "ideal" para el HGNA debería corregir la resistencia a la insulina, disminuir la esteatosis, el daño hepatocelular, la inflamación hepática y tener efecto anti-fibrótico, con el objetivo de prevenir la morbimortalidad hepática y comorbilidades cardio-metabólicas asociadas. Con las numerosas vías y moléculas implicadas en la patogénesis del HGNA, es probable que un fármaco o una combinación de ellos con más de un blanco terapéutico se deba utilizar en el futuro para lograr eficazmente los objetivos.

Varios fármacos han mostrado algunos efectos benéficos en ensayos de fase IIa/IIb, estando algunos de ellos siendo investigados en ECRs de fase III como ácido obeticoólico¹²⁹, liraglutida¹³⁰, cenicriviroc¹³¹ y elafibranor¹³². Se deben esperar los resultados finales de los ensayos de fase III para conocer si se aprueba su indicación en pacientes con HGNA.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
- 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 (Supl. 1): S14.
- 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.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018; 68: 335-52.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-64.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-55.
- 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: 352-60.
- 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: 352-6.
- Kantartzis K, Peter A, Machicao F, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes* 2009; 58: 2616-23.
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-5.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
- Day G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14324.
- 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: 1883-94.
- 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: 750-5.
- Dam Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1236-43.
- 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: 550-6.
- 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: 820-6.
- 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: 132-8.

20. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73.
21. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-54.
22. Angulo P, Kleiner DE, DamLarsen 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: 389-97.
23. 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: 1547-54.
24. 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: 1265-73.
25. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 682-9.
26. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-8.
27. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States Veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 124-31.
28. 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: 827-38.
29. 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: 617-49.
30. 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.
31. 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: 717-22.
32. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3637-43.
33. 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: 258-67.
34. 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: 757-62.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829-36.
39. 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: 91-5.
40. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68: 140-6.
41. Joosten MM, Beulens JWW, Kersten S, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008; 51: 1375-81.
42. 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: 624-35.
43. 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.
44. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015; 62: 921-7.
45. 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: 270-7.
46. 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: 569-79.
47. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 487-504.
48. 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: 1015-35.
49. 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: 159-65.
50. 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: 129-35.
51. 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: 366-74.
52. 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: 2141-9.
53. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0214.
54. 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: 543-50.
55. Dasarthy S, Dasarthy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51: 1061-7.
56. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 153-60.
57. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. En: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf; consultado marzo de 2019.
58. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-906.
59. Kwok R, Tse YK, Wong GLH, 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.
60. Cusi K, Chang Z, Harrison S, 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.
 61. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-64.
 62. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
 63. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
 64. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-9.
 65. Shah MG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, and NASH Clinical Research Network. Comparison of non-invasive markers of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104-12.
 66. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-62.
 67. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-35.
 68. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1862-71.
 69. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. 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.
 70. Chan W-K, 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.
 71. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 67:134-44.
 72. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208.
 73. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-30.
 74. 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: 1817-27.
 75. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, 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: 453-61.
 76. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, 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: 666-72.
 77. Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60:1920-8.
 78. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography vs. transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017; 152:598-607.e2.
 79. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016; 150:626-37.e7.
 80. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, 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: 418-28.
 81. 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: 1536-43.
 82. Gunn NT, Shiffman ML. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 109-19.
 83. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68: 349-60.
 84. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al; for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathological diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-20.
 85. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313-21.
 86. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study. *Liver Int* 2015; 35: 2155-66.
 87. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62: 1723-30.
 88. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110-7.
 89. Piñero F, Pages J, Marciano S, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *World J Hepatol* 2018; 17: 41-50.
 90. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993-9.
 91. 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: 1072-81.
 92. 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: 103-7.
 93. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
 94. Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10: 313-23.
 95. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-9.
 96. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-78.

97. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2083-94.
98. Orci LA, Gariani K, Oldani G, et al Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1398-411.
99. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142-152.
100. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al; NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 460-8.
101. 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: 2485-90.
102. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
103. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
104. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-68.
105. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; 31: 923-30.
106. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology* 2018; 01 December 2018. Doi:10.1002/hep.30368.
107. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
108. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 305-15.
109. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; 4: 158-70.
110. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-56.
111. 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.
112. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 310-5.
113. Morita S, Neto Dde S, Morita FH, Morita NK, Lobo SM. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis risk factors in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2015; 25: 2335-43.
114. Mechanick JL, 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: 159-91.
115. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
116. Praveen Raj P, Gomes RM, 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: 1315-22.
117. 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: 532-40.
118. von Schonfels W, Beckmann JH, Ahrens M, et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 1607-16.
119. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 897-901.
120. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015; 25: 1518-26.
121. 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: 310-35.
122. 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: 743-52.
123. 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: 2033-8.
124. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-55.
125. Golabi P, Bush H, Stepanova M, 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 (Baltimore)* 2018; 97: e11518.
126. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-53.
127. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 363-73.
128. Chapman WC, Brown RS, Jr., Chavin KD, et al. Effect of early Everolimus-facilitated reduction of Tacrolimus on efficacy and renal function in de novo liver transplant recipients: 24-month results for the North American subpopulation. *Transplantation* 2017; 101: 341-9.
129. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-65.
130. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
131. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018; 67: 1754-67.
132. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150:1147-59.