

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHOLICA

Autores

Beltrán Oscar^{1,2}, Galindo Andres³, Mendoza Yuly⁴, Hernandez Geovanny,⁵ Varón Adriana^{2,6}, Garzón Martín^{2,5}, Prieto Jhon⁶, Otero William⁸, Sabbagh Luis⁹, Pardo Rodrigo¹⁰.

1. Coordinador programa de Gastroenterología Fundación CardioInfantil.
2. Profesor Titular de Gastroenterología Universidad del Rosario.
3. Asistente de búsquedas del Grupo Cochrane de Infecciones Transmisión Sexual.
4. Fellow de Gastroenterología, Universidad del Rosario.
5. Gastroenterólogo Fundación CardioInfantil
6. Jefe del Servicio de Hepatología Fundación CardioInfantil.
7. Profesor Titular de Gastroenterología Fundación Universitaria Sanitas.
8. Centro de enfermedades digestivas, GUT médica.
9. Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología.
10. Director Instituto de Investigaciones Clínicas.

Contacto: Dr. Oscar Beltran: oscarbeltrangalvis@gmail.com

Objetivo: Brindar una guía de práctica clínica basada con la evidencia más reciente para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No alcohólica teniendo en cuenta la efectividad y seguridad de las intervenciones dirigidas a pacientes, personal asistencial, administrativo y entes gubernamentales de cualquier servicio de atención en Colombia.

Materiales y métodos: Esta guía fue desarrollada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, el Grupo Cochrane ITS y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se desarrollaron preguntas clínicas relevantes y se realizó la búsqueda de guías nacionales e internacionales en bases de datos especializadas. Las guías existentes fueron evaluadas en términos de calidad y aplicabilidad. Una guía cumplió los criterios de adaptación, por lo que se decidió adaptar 3 preguntas clínicas. El Grupo Cochrane realizó la búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas con base a la metodología GRADE. Las recomendaciones de la guía fueron socializadas en una reunión de expertos con entes gubernamentales y pacientes.

Resultados: Se desarrolló una guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No alcohólica en Colombia

Conclusiones: El diagnóstico y manejo oportuno de la Enfermedad Hepática Grasa No alcohólica contribuirá a disminuir la carga de la enfermedad en Colombia y las enfermedades asociadas

Palabras clave: Hígado graso, enfermedad hepática, (DeCS).

ABSTRACT

Objective: To provide a clinical practice guideline with the latest evidence for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease for patients, caregivers, administrative and government bodies at all levels of care in Colombia.

Materials and Methods: This guide was developed by a multidisciplinary team with the support of the Colombian Association of Gastroenterology, Cochrane STI Group and

Clinical Research Institute of the Universidad Nacional de Colombia. Relevant clinical questions were developed and the search for national and international guidelines in databases was performed. Existing guidelines were evaluated quality and applicability. One guidelines met the criteria for adaptation, so the group decided to adapt 3 clinical questions. Systematic literature searches were conducted. The tables of evidence and recommendations were made based on the GRADE methodology.

Results: An evidence-based Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease was developed for the Colombian context.

Conclusions: The opportune detection and appropriate management of nonalcoholic fatty liver disease would contribute to the burden of the disease in Colombia

Palabras clave: Hígado graso, enfermedad hepática, (DeCS). (va en ingles?)

ALCANCE

Esta guía de práctica clínica está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes diagnosticados o con sospecha de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) en cualquier servicio de atención del país. Aborda aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta condición con el propósito de otorgar a los profesionales de la salud la más reciente evidencia respecto al diagnóstico, efectividad y seguridad de las diversas opciones terapéuticas y establecer pautas de seguimiento.

La población blanco de esta guía son los pacientes mayores de 18 años con sospecha diagnóstica o confirmada por EHGNA que sean atendidos en cualquier nivel de atención. La guía no incluyó el manejo de pacientes con eventos adversos al tratamiento o pacientes gestantes o en lactancia.

Con el objetivo de brindar recomendaciones para el mejor manejo de la EHGNA en Colombia, esta guía está dirigida a todo el personal en salud asistencial y administrativo así como para tomadores de decisiones en salud, aseguradoras, pagadores del gasto en salud y a quienes generan políticas en salud.

INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo y la principal de los países occidentales. En comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA se incremento de 2.8% a 46% asociada a la epidemia de obesidad y diabetes, a nivel mundial. Así mismo, en el 2008, representó el 75% de todas las enfermedades hepáticas crónicas (1).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo y la principal de los países occidentales (2). La definición de EHGNA requiere: a) Evidencia de esteatosis hepática ya sea por imagenología o por Histología y b) que no existan causas secundarias de acumulación de grasa en el hígado como consumo de alcohol, uso de medicación esteatogénica o Enfermedades hereditarias. En la mayoría de los pacientes, la EHGNA está asociadas a obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia. La EHGNA es histológicamente categorizada como Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. El hígado graso se define como la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de daño hepatocelular. La esteatohepatitis se define como la presencia de esteatosis hepática e inflamación con daño hepatocelular

(balonamiento de los hepatocitos) con o sin fibrosis. Ella puede progresar a cirrosis, falla hepática y rara vez, a cáncer hepático (3).

Nos enfrentamos ante una entidad frecuente pero poco diagnosticada y manejada (1), es por ello que el desarrollo de la presente guía pretende reflejar mejores abordajes diagnósticos, enfoques terapéuticos y aspectos preventivos para médicos y profesionales de la salud teniendo en cuenta la mejor evidencia basada en la literatura actual.

MATERIALES Y METODOS

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en gastroenterología, hepatología, endoscopia, medicina interna, nutrición, química farmacéutica, salud pública y diseño de políticas. El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) recibió apoyo por parte de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, El Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia y el Grupo Cochrane STI, este último realizó la búsqueda sistemática de la literatura y la consecución de los artículos.

EL GDG realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC nacionales e internacionales que abordarán el manejo de pacientes adultos con EGHNA. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el Instrumento AGREE II (4). Una vez se obtuvo la calidad global de cada guía, se construyó una matriz de decisión que considera el tipo de guía, fecha de publicación y concordancia de los objetivos y alcance de la GPC (5). Con base en los resultados de la matriz de decisión se consideró que la Guía: *Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease* era la adecuada para ser sometida a proceso de adaptación al contexto Colombiano.

Todas las preguntas a desarrollar (adaptadas o *de novo*), se estructuraron en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces) El primer paso desarrollado fue la búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas publicadas de las bases de datos especializadas hasta Mayo 2015.

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas fueron evaluadas con la herramienta AMSTAR (6). En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane (7). La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia en www.guidleinedevelopment.org y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE (Alta, Moderada, Baja y Muy

baja) (8,9).

NIVEL DE EVIDENCIA

Calidad Global de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy Baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La graduación de la fuerza y dirección de cada recomendación se determinó con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que fueron revisadas en pleno por el GDG.

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Punto de Buena	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica

Las recomendaciones de la guía fueron socializadas en una reunión de expertos, entes gubernamentales y pacientes.

RECOMENDACIONES GENERALES

PREGUNTA 1: ¿Cual es la utilidad de las pruebas diagnósticas para predecir fibrosis hepática severa en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)?

Recomendación	Resumen
Fuerte a Favor	<p>Se recomienda una adecuada elaboración de la Historia clínica en las que se identifiquen pacientes con factores de riesgo para EHGNA (Obesidad, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólico) o con comorbilidades asociadas (Síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAHOS), ovario poliquístico, hipotiroidismo, panhipopituitarismo, y déficit de vitamina D).</p> <p>Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○</p>
Fuerte a Favor	<p>Se recomienda ante hallazgo incidental de esteatosis hepática por ultrasonografía, TAC o RMN de abdomen, realizar pruebas de función hepática completa y laboratorios para determinar factores de riesgo metabólico (glicemia en ayunas o hemoglobina glicosilada y perfil lipídico). Así como, medir perímetro abdominal, peso, talla y determinar el IMC.</p> <p>Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○</p>
Fuerte a Favor	<p>Se recomienda para evaluar fibrosis, las pruebas no invasivas: Utilizar el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica (NALFD fibrosis Score) o la elastografía transitoria (Fibroscan, esta cuando este disponible). El NAFLD fibrosis score , se conforma de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad. • IMC. • Hipertrigliceridemia. • Conteo plaquetario. • Albúmina. • AST/ALT

	(Para el cálculo, está disponible en http://nafldscore.com) Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○
Punto de Buena Práctica	Considerar las pruebas no invasivas para determinar fibrosis, necesarias para establecer pronóstico, en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo para esteatohepatitis (diabetes, hipertensión, obesidad central, triglicéridos elevados o bajos niveles de HDL), mayores de 60 años e historia familiar de diabetes. • Presencia o sospecha de enfermedad hepática avanzada (AST > ALT, trombocitopenia, INR y bilirrubinas elevadas sin otra explicación que la presencia de cirrosis)
Punto de Buena Práctica	La biopsia hepática se sugiere realizar en los siguientes casos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sospecha de coexistencia de EHGNA con otras enfermedades hepáticas, ejemplo: enfermedades autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson entre otras. 2. Persistencia de la alteración del perfil hepático a pesar de la intervención médica inicial (dieta, ejercicio y reducción de peso) por más de 6 a 12 meses. 3. Cuando los métodos no invasivos, no presentan resultados concluyentes.
Punto de Buena Práctica	En pacientes con sospecha de EHGNA se debe haber descartado previamente enfermedad hepática por alcohol, hepatitis virales (VHB y VHC), hepatitis autoinmune y el consumo de medicamentos que predispongan a hígado graso (Tamoxifeno, metrotexate, amiodarona, anticonvulsivantes, corticoesteroides, antiretrovirales entre otros).

Dos RS (2011 y 2014), una de ellas evaluó las diferentes pruebas no invasivas para estadificar la EHGNA en comparación con la biopsia hepática y evidenció una muy buena precisión diagnóstica y reproducibilidad del fibroscan con AUROC de 0.94 (0.90-0.99), sensibilidad de 94% y especificidad de 95% para fibrosis avanzada (F3+). Otro grupo de métodos no invasivos evaluados fueron los parámetros bioquímicos, la mayoría con reproducibilidad desconocida en diferentes poblaciones, el único de estos métodos no invasivos validado extensamente para detectar fibrosis avanzada fue el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica (NALFD fibrosis Score), incluyó 13 estudios, mostró un AUROC de 0.85 (0.80-0.93), con sensibilidad de 90% y especificidad de 97% (10). La otra RS demostró con el Fibroscan una moderada precisión para detectar fibrosis (F2+) con valores de sensibilidad y especificidad <80% con AUROC de 0.79-0.87; la

precisión mejoró con la detección de fibrosis F3+ con AUROC entre 0.76-0.9, sensibilidad de 85% y especificidad de 82%; para la detección de cirrosis mostró mayor precisión con AUROC 0.91-0.99, con sensibilidad y especificidad de 92%, (VPP 41-86%, VPN 91-100%). La calidad de la evidencia fue moderada (11).

PREGUNTA 2: ¿Cual es la efectividad y seguridad de las intervenciones farmacológicas que disminuyen el riesgo de fibrosis hepática en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Cuál es la efectividad y seguridad de los Sensibilizadores de la insulina en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
Débil en Contra	<p>No se sugiere usar los sensibilizadores de insulina (Metformina y/o Glitazonas), como tratamiento específico en el manejo de pacientes con EHGNA, debido a que no tiene efecto significativo en la mejoría de la histología hepática.</p> <p>Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○</p>
Punto de Buena Práctica	<p>Los sensibilizadores de la insulina (Metformina) se pueden usar con el objetivo de alcanzar un control metabólico adecuado en pacientes diabéticos con EHGNA.</p>

Una RS 2010, mostró con las glitazonas una disminución significativa en los puntos histológicos y bioquímicos, incluyendo la fibrosis ($P= 0.008$). Sin embargo, El 60% de los paciente con glitazonas aumentan de peso (3-5Kg), no deberían usarse en pacientes con falla cardiaca, esta asociada a perdida ósea y predisposición a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. La calidad de la evidencia fue baja (12).

Una RS del 2013 evaluó 9 ECAs, seis fueron en EHGNA de tipo esteatosis y tres estudios en esteatohepatitis, se comparó metformina con placebo u otra intervención para el tratamiento de EHGNA, en el resultado primario no se observó mejoría en las variables de esteatosis, inflamación, balonización y fibrosis. En los resultados secundarios en los que se evaluó las variables bioquímicas, los pacientes tratados con metformina mostraron reducción estadísticamente significativa de las aminotransferasas, reducción en el modelo de homeostasis que valora la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y en el Índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, la mejoría bioquímica en la reducción bioquímica no se correlacionó con los hallazgos histológicos. La calidad de la evidencia fue baja (13).

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la Vitamina E, Vitamina D, Pentoxifilina y Ácido ursodesoxicólico (UDCA) en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
Débil a Favor	Se sugiere usar la Vitamina E a dosis de 800 UI al día como terapia farmacológica específica en pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica confirmada. Existen preocupaciones de seguridad asociados con el uso a largo plazo de altas dosis de vitamina E. Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Débil en Contra	No se sugiere usar pentoxifilina como tratamiento en el manejo de pacientes con EHGNA, aunque la evidencia muestra mejoría en la fibrosis e inflamación, se necesitan más estudios clínicos aleatorizados para validar su recomendación. Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Fuerte en Contra	No se recomienda usar el Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) en el manejo de pacientes con EHGNA. Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Débil en Contra	No se sugiere usar suplencia de vitamina D como tratamiento específico en el manejo de los pacientes con EHGNA. Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Punto de Buena Práctica	En los pacientes con EHGNA, en quienes se detecte déficit de vitamina D, es adecuado iniciar suplencia, dado que ambas enfermedades esta asociadas a resistencia a la insulina, DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Un ECA comparó la pioglitazona comparado con Vitamina E Vs placebo para el tratamiento de EHGNA, en pacientes sin diabetes con esteatohepatitis confirmada con biopsia (n=247) mostrando un beneficio histológico. La Vitamina E a altas dosis (800 U/día) fue efectiva y presentó mejoría de la esteatohepatitis específicamente en la balonización hepatocelular, comparado con el grupo control (43% vs. 19%, P =0.001). La calidad de la evidencia fue muy baja (14).

Dos RS del 2014, incluyo ECAs los cuales evaluaron el efecto de la Pentoxifilina, una de las RS mostró disminución efectiva en el índice de actividad de esteatohepatitis e inflamación lobular, con reducción en AST, ALT y TNF-alfa. Sin embargo, no hubo mejoría significativa en el grado de esteatosis, balonización y fibrosis (15). La otra RS mejoró los parámetros histológicos; la esteatosis (WMD = - 0.68; 95% CI: - 1.01, - 0.34), inflamación

lobular (WMD = - 0.49; 95% CI: - 0.86, - 0.12) y fibrosis (WMD = - 0.60; 95% CI: - 0.99, - 0.21), así como también el IMC. Sin mostrar efecto significativo en la reducción de la resistencia a la insulina, el TNF- alfa y los niveles de adiponectinas. Se requiere estudios clínicos aleatorizados más grandes para validar su efectividad en los hallazgos histológicos respecto a fibrosis. La calidad de la evidencia fue muy baja (16).

Una RS del 2012 incluyó 3 ECAs los cuales evaluaron el efecto del tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) a dosis altas. Entre la respuesta histológica se observó sólo mejoría en la inflamación lobular MD: - 0,23 (IC 95% -0.40 a - 0,06). Sin embargo, la RS evidenció que la fibrosis puede tender a incrementar. En conclusión el UDCA no tiene un efecto positivo sustancial en esteatohepatitis no alcohólica. La calidad de la evidencia es baja (17). Una RS del 2013 evaluó la asociación entre los niveles de vitamina D, medidos como 25-hidroxi vitamina D y la EHGNA, encontrando que los pacientes con EHGNA tuvieron 1.26 veces más probabilidad de tener deficiencia de vitamina D (OR 1.26, 95% CI: 1.17, 1.35) comparado con sus controles. Al demostrar que el déficit de vitamina D es más prevalente en pacientes con EHGNA, se sugiere que la vitamina D juega un rol en esta enfermedad. La calidad de la evidencia fue muy baja (20).

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los probióticos en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
Débil en Contra	<p>No se sugiere usar probióticos para el tratamiento de pacientes con EHGNA, ya que solo mejoran los parámetros bioquímicos y no los histológicos.</p> <p>Calidad de la Evidencia Moderada ⊕⊕⊕○</p>

Una RS del 2013 evaluó el efecto de los probióticos en la EHGNA, los resultados mostraron que la terapia probiótica disminuyó significativamente la ALT ($p < 0,00001$), el colesterol ($p 0,04$), la HDL ($p 0,03$), el TNF- α ($p < 0,0001$) y el HOMA-IR ($p 0,0008$). Sin embargo, el uso de los probióticos no se asoció con cambios en el IMC ($p 0,64$), glucosa ($p 0,76$) y las LDL ($p 0,06$). Adicionalmente no evaluaron parámetros histológicos. La calidad de la evidencia fue moderada (18).

Cuál es la efectividad y seguridad de las estatinas en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
---------------	---------

Débil en Contra	No se sugiere usar las estatinas como tratamiento específico en el manejo de pacientes con EHGNA. Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Punto de Buena Práctica	La Atorvastatina al igual que otras estatinas pueden utilizarse para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con EHGNA.

Una RS del 2013 evaluó los efectos benéficos de la estatinas en pacientes con EHGNA, incluyó 2 ECAs. Estos dos ensayos clínicos mostraron que las estatinas pueden mejorar los niveles de transaminasas séricas, así como los hallazgos ecográficos en pacientes con EHGNA. Sin embargo, ninguno de los ensayos informó a cerca de los cambios histológicos, morbilidad o mortalidad hepática relacionada. La calidad de la evidencia fue baja (19).

Cuál es la efectividad y seguridad de la Cirugía Bariátrica en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
Punto de Buena Práctica	La cirugía bariátrica se asocia con control de sobrepeso y diabetes mellitus los cuales son factores de riesgo importantes en la EHGNA. No hay evidencia suficiente para hacer recomendación al respecto de este tratamiento. Se debe tener en cuenta que los candidatos que tiene mejores resultados son aquellos en estadios tempranos de fibrosis ya que los pacientes con fibrosis avanzada tienen alto riesgo de descompensación hepática con cualquier procedimiento.

Un RS del 2008 evaluó el efecto de la cirugía Bariátrica en la histología hepática de pacientes con EHGNA, mostró que la esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis mejora después de la cirugía Bariátrica (21). Sin embargo, un metanálisis Cochrane concluye que la falta de ensayos clínicos aleatorizados impide la evaluación definitiva de los beneficios y los efectos adversos de la cirugía Bariátrica como enfoque terapéutico para los pacientes con EHGNA. (22).

PREGUNTA 3: Cual es la eficacia de las intervenciones no farmacológicas para disminuir el riesgo de fibrosis hepática severa en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Recomendación	Resumen
----------------------	----------------

Fuerte a Favor	Se recomienda realizar actividad física independiente del tipo de régimen (aeróbica o resistencia) en un rango de 150 – 250 min/semana asociada a la restricción calórica (menos de 1500 Kcal/día) para conseguir mejoría de los pacientes con EHGNA. Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Débil a Favor	Se sugiere el consumo de al menos 2-3 tazas/día de café como efecto antioxidante, reducción de fibrosis y disminución de severidad de esteatohepatitis en pacientes con EHGNA. Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○
Punto de Buena Práctica	La reducción del peso en un rango de 5 – 10% del peso favorece la reducción de la esteatosis hepática y mejora el perfil cardiovascular.

Una RS 2012 evaluó las intervenciones con dieta, sólo ejercicio y la combinación de dieta y ejercicio. Los estudios mostraron una fuerte correlación con la reducción en la grasa hepática y descenso de la concentración de las aminotransferasas con la disminución de peso. Algunos estudios que reportaron cambios histológicos, mostraron una tendencia a la disminución de la inflamación, sólo un estudio mostró una reducción significativa en la fibrosis. La mayoría de estudios mostraron mejoría en los controles de glicemia y en la sensibilidad a la insulina. Una reducción de peso de 4-14%, resultó en una reducción del 35-81% de los triglicéridos intrahepáticos (TAGIH) ($p < 0.05$). La calidad de la evidencia fue muy baja (23).

Una RS del 2012 evaluó la eficacia del ejercicio aeróbico sólo y/o entrenamiento de resistencia progresiva para la disminución de grasa en el hígado y los niveles ALT en los adultos con EHGNA. Mostró un tamaño del efecto (TE) significativo en el subgrupo de ejercicio (TE = -0.37; IC95%: -0.06 a -0.69; $p = 0,02$). Demostró que las intervenciones de ejercicio *per se* reducen la grasa en el hígado a pesar mínima o ninguna pérdida de peso. La calidad de la evidencia fue muy baja (24).

Una RS del 2014 evaluó el efecto de la fructosa como indicador de EHGNA. Aunque no hubo efecto significativo de la fructosa en los estudios isocalóricos en los lípidos intrahepatocelulares, ni efecto en los niveles séricos de ALT, La fructosa en los estudios hipercalóricos incrementó los lípidos intrahepatocelulares DME 0.45 (IC95% 0.18 a 0.72) y los niveles de ALT DM 4.94 U/l (IC95%: 0.03 a 9.85). La calidad de la evidencia fue muy baja (25).

Un estudio prospectivo 2015 evaluó la asociación entre el consumo de café y el inicio de EHGNA, no se encontró relación, pero si evidenció que el consumo elevado de café se

asoció a una menor proporción de fibrosis >F2 (8.8% vs 16.3% $p=0.038$), de igual forma el análisis de regresión logística multivariado, evidenció que un alto consumo de café está asociado a una probabilidad más baja de fibrosis (OR: 0.49, IC 95%: 0.25-0.97; $P=0.041$). La calidad de la evidencia fue muy baja (26).

PREGUNTA 4: Cual es pronóstico de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica con relación al riesgo de hepatocarcinoma, trasplante hepático, mortalidad cardiovascular y por enfermedad hepática en pacientes mayores de 18 años?

Mortalidad Cardiovascular y por Enfermedad Hepática

Recomendación	Resumen
Fuerte a Favor	Se recomienda un adecuado tratamiento y control de la enfermedad hepática grasa con el fin de reducir la mortalidad cardiovascular y por enfermedad hepática. Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○
Fuerte a Favor	Se recomienda en los paciente con sospecha de hepatopatía crónica por EHGNA y/o con alteración persistente de transaminasas (6 meses) a pesar de la intervención inicial debe ser remitido para valoración por especialista (Medicina Interna, Gastroenterología o Hepatología) por mayor riesgo de mortalidad por cirrosis y necesidad de trasplante hepático. Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○

Una RS del 2011 determinó un aumento en la mortalidad en los pacientes con EHGNA)comparado con la población general con un OR 1,57 (IC95% 1.18 a 2.10). Cuando se realiza un análisis por subgrupos diferenciando la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se observa un aumento en la mortalidad por enfermedad hepática en el grupo de pacientes con NASH con un OR 5.71 (IC95% 2.31 a 14.13). La calidad de la evidencia fue baja (27).

Trasplante hepático

Recomendación	Resumen
Fuerte a Favor	Se recomienda el trasplante hepático en pacientes con complicaciones asociadas a cirrosis por EHGNA. Calidad de la Evidencia Muy Baja ⊕○○○

Punto de Buena Práctica	Los pacientes con trasplante hepático en cirrosis descompensada por EHGNA tienen una sobrevida a 5 años similar a las otras indicaciones de trasplante, sin embargo, la morbilidad cardiovascular es más alta en este grupo de pacientes.
Punto de Buena Práctica	Se considera importante implementar estrategias para prevenir y tratar el síndrome metabólico posterior a un trasplante hepático, con el objetivo de reducir la recurrencia pos trasplante de la enfermedad grasa no alcohólica y las complicaciones cardiovasculares asociadas.

Una RS del 2014 evaluó los resultados en el post trasplante de pacientes sin EHGNA comparado con EHGNA. La sobrevida de los paciente a 5 años no se encontró diferencias significativas en los dos grupos OR 1.09 (IC95% 0.77 a 1.56). Cuando se comparo la tasa de eventos cardiovasculares en estos dos grupos se observo la presencia un desenlace mas fuerte en los pacientes trasplantados hepáticos por EGNHA con un OR 1.65 (IC95% 1.01 a 2.70). Finalmente cuando se comparara la mortalidad por falla del órgano trasplantado se observa una baja mortalidad en el grupo de EHGNA; OR 0,21 (I 95% 0.05 a 0.89). La calidad de la evidencia fue muy baja (28).

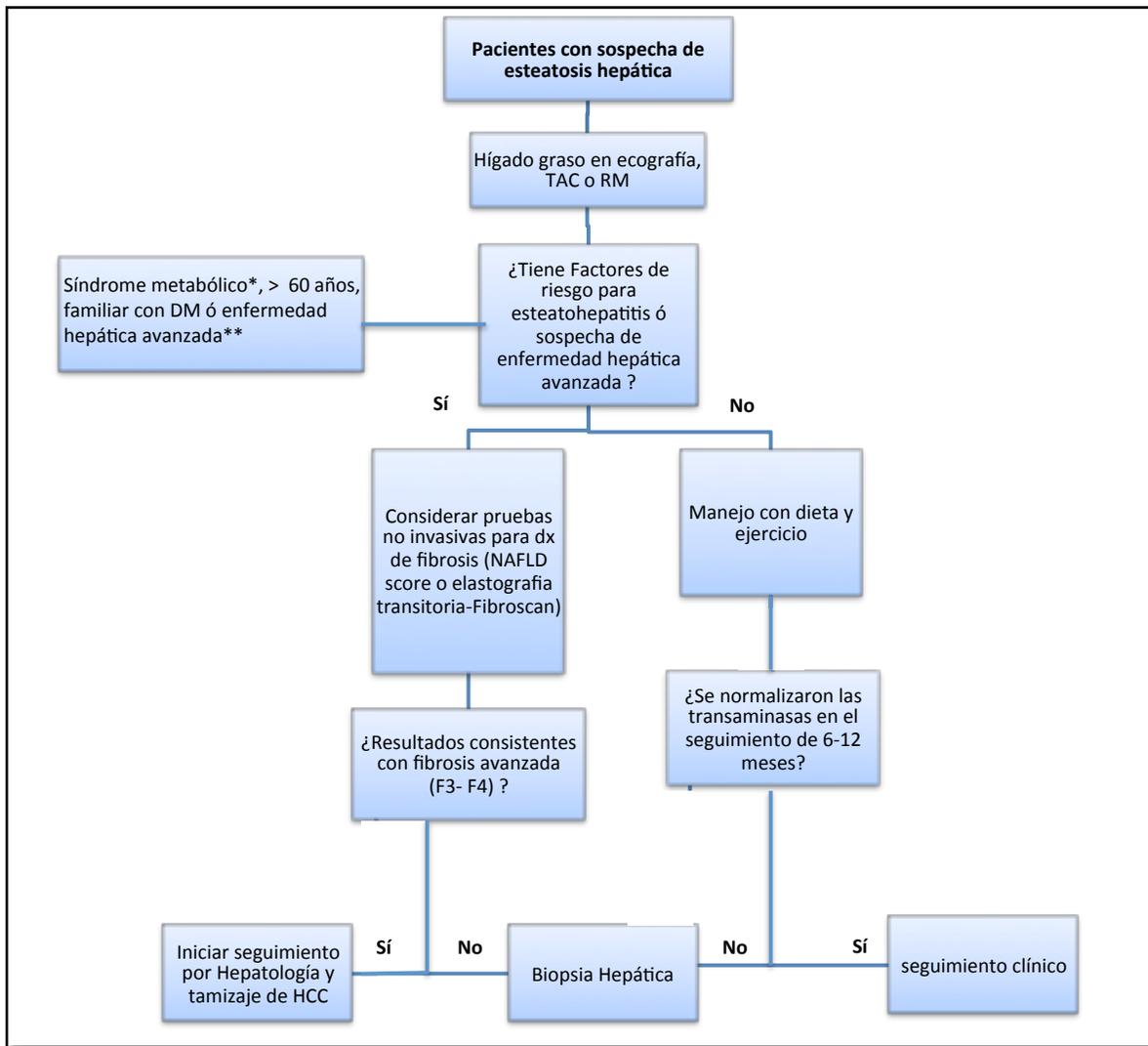
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones.

FUENTE DE FINANCIACIÓN:

La presente guía fue desarrollada mediante convenio de Extensión entre la Asociación Colombiana de Gastroenterología y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

ALGORITMO



* Síndrome metabólico: DM, HTA, obesidad central, TG elevados o HDL bajo.

** Enfermedad hepática avanzada: AST > ALT, trombocitopenia, INR y BT elevadas sin otra explicación.

TAC, tomografía computarizada; DM, Diabetes Mellitus; TG, triglicéridos; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; BT, bilirrubina total; INR, ratio internacional normalizada; NALFD fibrosis Score, puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica; HCC, Hepatocarcinoma. Modificado de: JAMA. 2015;313(22):2263-2273.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica del Adulto. México: Secretaría de Salud; 08/07/2014 .
2. Méndez N., Gutiérrez Y, Chávez N et al. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Conceptos actuales. Revista de Gastroenterología de México. 2010;75:143S-148S.
3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J., Mae Diehl A., Brunt A., Cussi K., Charlton M., Sanyal A., The diagnosis and Management of Non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and The American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005-2023
4. AGREE C. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica[en línea] GuíaSalud. 2009.
5. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. In: Ministerio de la Protección Social C, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá editor. Bogotá, D.C.2013.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol.2007;7(1):10.
7. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Wiley Online Library; 2008.
8. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009;64(5):669-77.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
10. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011 Dec;43(8):617-49.
11. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Feb;39(3):254-69.
12. Rakoski MO, Singal, AG, Rogers MAM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 1211–1221.
13. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomedical Report I: 2013;57-64.
14. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362:1675-1685.
15. Du J, Ma Y, Yu CH, Li YM. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2014; 20(2): 569-577.
16. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jun;26(6):646-53
17. Wu S, Li L, Wang J. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012, 24:1247–1253.

18. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(40): 6911-6918.
19. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
20. Eliades M, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 246–254.
21. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastro and Hepatol* 2008;6:1396-1402.
22. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientose-Gutierrez T, Mendez- Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art No: CD007340. DOI:10:1002/14641858.
23. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-266.
24. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non- alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157-166.
25. Chiu S, Sievenpiper JL, Souza RJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014;68:416–423.
26. Zelber-Sagi S. Et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Translational Research* 2015: 165 (3):428- 435
27. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43(8):617-649.
28. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):394-402.