

# Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

## *Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease*

Sonia Alonso López

Médica Adjunta, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

María Luisa Gutiérrez García, Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

Madrid, España

Conrado M. Fernández Rodríguez, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsic.php/129017](http://www.siicsalud.com/dato/arsic.php/129017)

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 5/7/2016

Enviar correspondencia a: Sonia Alonso López, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, 28922, Madrid, España  
salonsol@fhalcorcon.es



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Abstract

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may be 10%-15% worldwide, and these figures are even higher in obese and in type 2 diabetes mellitus patients. The most important risk factor is metabolic syndrome, especially central obesity. Even though the majority of patients with macrovesicular steatohepatitis will not progress to advanced liver disease, a subgroup of patients will evolve to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Independent risk factors associated with NASH are older age, type 2 diabetes mellitus and obesity. Patients with significant hepatocellular lesion, such as hepatocyte ballooning, Mallory hyaline or fibrosis, have a higher risk of cirrhosis and are more likely to have a high liver-related mortality, although higher global mortality has not been demonstrated. Although NASH related cirrhosis may have better prognosis compared to hepatitis C cirrhosis, recent series suggest that it may be the third cause of liver transplantation. Steatosis, NASH and cirrhosis recurrence post-liver transplantation is common. The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) is increased in patients with NAFLD, and all patients with cryptogenic cirrhosis should be screened for HCC.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatic steatosis, cirrhosis

### Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede afectar al 15%-25% de la población, con cifras mayores en pacientes obesos y con diabetes mellitus tipo 2. El principal factor de riesgo es el síndrome metabólico, especialmente la obesidad central. Aunque la mayoría de los pacientes con esteatosis macrovacuolar simple no presentan progresión de su enfermedad, existe un subgrupo que progresa a esteatohepatitis no alcohólica, y aunque se desconocen los factores de riesgo para esta progresión, la mayoría de los estudios reconocen la edad, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad como predictores de riesgo independientes de esteatohepatitis no alcohólica. La presencia de lesión hepatocelular significativa, como el abalonamiento hepatocitario o la hialina de Mallory y la fibrosis, incrementan significativamente el riesgo de cirrosis. Los pacientes que tienen esta lesión histopatológica presentan una mortalidad de causa hepática superior, si bien no se ha demostrado una mortalidad global aumentada. Aunque la cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica parece tener un pronóstico ligeramente mejor que la secundaria a hepatitis C, en muchas series es la tercera causa de trasplante ortotópico de hígado. La recurrencia postrasplante de la esteatosis, de la esteatohepatitis no alcohólica y de la cirrosis es frecuente. Existe un aumento del riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En la actualidad se recomienda el seguimiento para la detección temprana de este tumor en todos los pacientes con cirrosis criptogénica.

**Palabras clave:** enfermedad hepática grasa no alcohólica, hepatopatía crónica, esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis hepática, cirrosis

### Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una causa frecuente de hepatopatía crónica con una prevalencia mundial creciente que puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma.<sup>1</sup>

El diagnóstico de EHGNA requiere la demostración de esteatosis macrovacuolar hepatocitaria en ausencia de ingesta significativa de alcohol. El espectro histológico de esta entidad incluye la esteatosis hepática macrovacuolar simple en más del 5% de los hepatocitos, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que además de la esteatosis, incluye grados variables de inflamación lobulillar, abalonamiento hepatocitario, hialina de Mallory, depósito de colágeno perivenular y perisinusoidal en la zona 3 y la cirrosis.

En 1980 Ludwig realizó la primera descripción sistemática de esta entidad y acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica.<sup>2</sup> Desde el punto de vista histológico, la EHNA es indiferenciable de la hepatitis alcohólica. En 1990, Powell y colaboradores<sup>3</sup> sugirieron los siguientes criterios diagnósticos: esteatosis macrovacuolar moderada a

intensa, consumo de alcohol inferior a 40 g/semana y ausencia de otras hepatopatías (p. ej.: hepatitis crónica por virus C [VHC] o por virus B [VHB]). Aunque se considera que debe existir un consumo insignificante de alcohol para su diagnóstico, es curioso observar que en la literatura la consideración de consumo insignificante varía entre 20 g/semana y 140 g/semana.<sup>4</sup>

La EHGNA se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico.<sup>5</sup> La presencia de tres o más componentes define a este síndrome, que incluye hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con glucemia basal alterada o sin ella, obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperuricemia (Tabla 1),<sup>6</sup> si bien la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son los componentes de este síndrome que más constantemente se asocian con la EHGNA.<sup>5</sup>

### Prevalencia, factores de riesgo y demografía

Aunque la prevalencia de la EHGNA es desconocida, esta entidad se considera la principal causa de hepatopatía crónica en la población general.<sup>7,8</sup> Los datos de pre-

**Tabla 1.** Componentes del síndrome metabólico.<sup>6</sup>

- Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina
- Obesidad central (más de 102 cm en hombres y más de 88 cm en mujeres)
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia mayor de 180 mg/dl, o HDLc sérico inferior a 40 mg/dl)
- Hiperuricemia

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

valencia publicados varían entre el 3% y el 84%.<sup>9-18</sup> Este amplísimo rango refleja probablemente variación en las definiciones para la inclusión de los casos, en la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y en las características de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas (p. ej.: sensibilidad y especificidad), que difieren según se utilicen los valores séricos de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) o una combinación de todos ellos, ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o espectroscopia de RMN o biopsia hepática. Los estudios realizados con ecografía o TAC muestran una prevalencia, en la población general, del 16% al 23%.<sup>19-21</sup> En un estudio multicéntrico reciente realizado en España, los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente de 25 hospitales. Tras excluir aquellos con ingesta perjudicial de alcohol y enfermedad hepática conocida, la prevalencia de esteatosis ecográfica fue del 30% en los hombres y del 20% en las mujeres.<sup>22</sup> Mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (ERMN), una técnica muy sensible para cuantificar el contenido hepático de triglicéridos, se ha estimado una prevalencia de EHGNA en la población urbana de los Estados Unidos del 34%, si bien existen diferencias de sexo y entre los grupos étnicos.<sup>18</sup> Los estudios poblacionales que utilizan la ultrasonografía como herramienta de detección del hígado graso presentan la limitación de no diferenciar hígado graso simple de EHNA y de no detectar muchos casos de hígado graso.<sup>15,20,21,23</sup>

Existen tres estudios que han utilizado los datos serológicos de las enzimas hepáticas obtenidas del estudio NHANES-III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*). En uno de ellos se estudió una población de 15 676 individuos. Se definieron enzimas hepáticas alteradas cuando el nivel de AST era > 40 UI/l en los hombres y de 31 UI/l en las mujeres y la ALT 37 UI/l y 31 UI/l, respectivamente. Se excluyeron del estudio los sujetos con una saturación de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) > 50% y los hombres que bebían más de dos unidades al día y mujeres que bebían más de una unidad al día. La prevalencia de EHGNA en este estudio fue del 5.4%.<sup>12</sup> En un segundo estudio, cuando a los anteriores criterios se añadió la GGT > 30 UI/l, la prevalencia de EHGNA se elevó al 24%.<sup>13</sup> En el tercer estudio basado en los datos de NHANES III, se seleccionó la población con ALT sérica superior a 43 UI/l, una vez excluidas otras etiologías, y la prevalencia de EHGNA fue del 3%.<sup>14</sup>

En la actualidad, se han reevaluado las cifras de ALT y se consideran como valores normales aquellos  $\leq$  19 UI en mujeres y  $\leq$  30 UI/l en hombres,<sup>24</sup> lo que elevaría la prevalencia de EHGNA en los Estados Unidos a 12.4% en los hombres y a 13.9% en las mujeres.<sup>14</sup> En un estudio de más de 776 necropsias de personas fallecidas en accidentes aéreos, Ground encontró un 15.6% de esteatosis hepática, aunque se desconocía el consumo de alcohol en esta población.<sup>11</sup> Un estudio reciente realizado en Grecia reveló la existencia de esteatosis y EHNA en un 30% y

un 40% de las 600 autopsias realizadas en fallecimientos por cardiopatía isquémica y accidentes de tránsito luego de excluir otras causas de enfermedad hepática.<sup>25</sup> Los estudios poblacionales realizados en distintas áreas geográficas y que utilizaron ecografía hepática, indican una prevalencia en sujetos delgados del 16%, y en obesos, del 76%.<sup>15,20,26</sup> Además de ser más prevalente en pacientes obesos, la EHGNA está presente en el 50% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), en el 100% de los pacientes con obesidad mórbida<sup>15,27,28</sup> y en el 80% de los pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>29,30</sup> Los factores de riesgo en pacientes no obesos y no diabéticos son la glucemia basal alterada, la hipertrigliceridemia, la hiperuricemia, la obesidad central, la hipertensión arterial y la dislipidemia.<sup>5,31-40</sup> Además, los países asiáticos son los que presentan un mayor porcentaje de EHGNA en la población no obesa.<sup>41</sup>

Los datos obtenidos del estudio Dionysos-2, realizado en el norte de Italia y diseñado para conocer la incidencia, prevalencia e historia natural de hepatopatías crónicas en la población general, aportan una valiosa información que por razones obvias puede ser extrapolable a nuestro medio.<sup>16</sup> En esta fase de la investigación se estudiaron 3329 sujetos, y se encontró que el 15% tenía algún tipo de hepatopatía, definida como niveles de ALT séricos > 30 UI/l, GGT > 35 UI/l o la positividad de HBsAg o anti-VHC séricos. Una vez excluidos los sujetos con hígado graso ecográfico de todas las etiologías, incluyendo alcohol y los pacientes HBsAg y anti-VHC positivos, la prevalencia de EHGNA fue similar en grupos con sospecha de hepatopatía y sin ella (25% frente a 20%;  $p = 0.25$ ).<sup>14</sup> Un dato interesante del estudio es que aunque la EHGNA y el síndrome metabólico aumentan con la edad, la edad igual o mayor de 66 años fue un predictor de hígado normal o de enfermedad hepática alcohólica; la EHGNA es significativamente más baja en esta franja etaria. Los autores concluyen que la edad es protectora para la EHGNA. Este estudio presenta una limitación importante y es que el diagnóstico ecográfico de EHGNA puede no ser representativo, al no detectarse esteatosis inferiores al 33% de los hepatocitos.

En un segundo estudio poblacional realizado en el sur de Italia, una vez excluidas las hepatopatías virales, se encontró hipertransaminasemia en el 12.7% de la población, de la que en un 24% no se halló la causa y, de ese porcentaje, un 63% presentaba hiperecogenicidad hepática compatible con esteatosis hepática. Estas cifras implican una prevalencia de esteatosis de tan sólo el 3%, estimada mediante la elevación respectiva de ALT, AST o GGT por encima de 50, 40 y 60 UI/l.<sup>17</sup> Esta prevalencia es inferior a la del estudio Dionysos-2, probablemente porque la cifra de ALT elevada se consideró como 50 UI/l en lugar de 43 UI/l.

En el estudio Dionysos-2, cuando se compararon 324 sujetos con sospecha de hepatopatía con un grupo de 335 participantes seleccionados aleatoriamente de la misma cohorte sin hepatopatía, apareados por edad y sexo, se encontró que la AST, la ALT, la GGT, el peso, el IMC, el perímetro abdominal (PA), la glucemia, la insulinemia, el índice HOMA (que estima la resistencia a la insulina) y el colesterol sérico fueron más altos en el primer grupo. Una vez agrupados los 135 sujetos con EHGNA, se observó, mediante análisis multivariado, que presentaban mayor IMC, presión arterial sistólica, glucemia basal alterada  $\geq$  110 mg/dl, hipertrigliceridemia  $\geq$  150 mg/dl e hiperinsulinemia y su frecuencia era mayor en el grupo de edad

de 45 a 56 años.<sup>16</sup> En la inmensa mayoría de los estudios, la asociación más firme para la aparición de EHNA es la presencia del síndrome metabólico, en especial la obesidad central, independientemente del IMC<sup>31-40</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Afección más frecuentemente asociada con la EHGNA.<sup>31-33,53</sup>

Entidad	Prevalencia en pacientes con EHGNA
Obesidad	30%-98%
Hiperglucemia	21%-60%
Sobrecarga férrica	58%
DBT2	21%-69.5%

Aunque la prevalencia de EHGNA es mayor en la cuarta y la quinta décadas de la vida,<sup>3,16,40,42</sup> el aumento incesante de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países desarrollados en las últimas tres décadas<sup>43,44</sup> se refleja en la presencia de todo el espectro de esta enfermedad en la edad pediátrica.<sup>45</sup> Dado que la obesidad es el factor de riesgo más frecuente de EHGNA, es esperable un incremento sustancial de la prevalencia de esta afección en los niños. Esta estimación se ha corroborado mediante estudios en la población pediátrica, que demuestran una prevalencia alta de EHGNA en ese grupo etario.<sup>46-48</sup> La historia natural de la EHGNA pediátrica es desconocida, pero es muy probable que tenga un impacto significativo en la salud pública en los próximos años.

Aunque los estudios iniciales describían una mayor prevalencia de EHGNA en mujeres,<sup>2</sup> la mayoría de los estudios no encuentran preponderancia de sexo.<sup>33,42</sup> Los datos del estudio NHANES III<sup>14</sup> muestran que la elevación de la ALT sérica, una vez ajustada por obesidad, distribución de la grasa corporal y factores metabólicos y demográficos, es mayor en la población estadounidense de origen mexicano, en comparación con los caucásicos no hispanos y afroamericanos. Estas observaciones se han confirmado en otros estudios, los que a pesar del aumento de la prevalencia de la obesidad en todos los grupos étnicos de la población estadounidense,<sup>49</sup> demuestran una mayor prevalencia en mexicano-estadounidenses y menor en afroamericanos.<sup>50-52</sup> Mediante estudios retrospectivos de registros hematológicos se ha observado una menor incidencia de EHGNA (2% de cirrosis criptogénica y 0.6% de EHNA) en afroamericanos, en comparación con su representación relativa en la población de los Estados Unidos.<sup>50</sup> Los estudios poblacionales muestran un predominio en el sexo femenino de dos veces en la población caucásica no hispana,<sup>18</sup> y de tres veces y media en la población masculina asiática con respecto al sexo femenino.<sup>52</sup> Esta variación racial y de sexo refleja, probablemente, la distinta susceptibilidad genética a la aparición de adiposidad visceral.

Recientemente se estudió la prevalencia de EHGNA en 2839 pacientes diabéticos ambulatorios y resultó ser del 69.5%, con un incremento con la edad y con una asociación significativamente elevada con enfermedad coronaria y cerebrovascular.<sup>53</sup>

## Estudios de prevalencia en poblaciones seleccionadas

### Estudios de salud laboral

En una investigación de salud laboral llevado a cabo en los Estados Unidos, en 2294 ejecutivos, una vez excluidos los que reconocían beber más de tres unidades al día, el 14.9% tenía valores anormales de transaminasas. El análisis de regresión logística identificó la edad < 60 años, el sexo masculino, el IMC y los triglicéridos séricos como factores de riesgo.<sup>54</sup>

## Estudios de pacientes remitidos para cirugía bariátrica

Los pacientes con indicación de cirugía bariátrica son los que tienen un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o > 5 kg/m<sup>2</sup> con alguna comorbilidad significativa como la DBT2. En la mayoría de las series predomina el sexo femenino y la edad alrededor de los 45 años. La prevalencia de EHGNA se halla entre el 84% y el 96%; la de EHNA, entre el 25% y el 55%, y la de fibrosis en puentes o cirrosis es del 2% al 12%.<sup>55-59</sup>

## Estudios de donantes vivos de hígado

En esta población, la presencia de esteatosis significativa (más del 30% de los hepatocitos), basada en estudios de biopsia preoperatorios o intraoperatorios, varía entre el 5% y el 41%.<sup>60-63</sup> Un estudio llevado a cabo en Corea, en el que realizaron biopsias hepáticas a 589 potenciales donantes de forma consecutiva reveló una prevalencia de EHGNA del 51%.<sup>64</sup>

## Tendencia en la prevalencia de EHGNA

Se asume que la prevalencia de la EHGNA ha aumentado en los últimos años en paralelo con el aumento de la prevalencia de obesidad y DBT2.<sup>65</sup> Sin embargo, existen pocos datos sobre esta tendencia, y la inmensa mayoría proviene de estudios transversales realizados en distintos períodos. Por ejemplo, de los estudios ecográficos como parte de un chequeo de salud realizado en Japón, con 39 151 participantes, la incidencia de hígado hiperecogénico pasó del 12.6% en 1989 al 28.4% en el año 2000, y el incremento en el IMC fue el factor más estrechamente asociado con el hígado graso.<sup>66</sup> Recientemente se publicó una revisión sistemática sobre la epidemiología y la historia natural de la EHGNA y la EHNA que confirma que esta enfermedad es la causa más frecuente de hipertransaminasemia y que su prevalencia e impacto se han incrementado en los últimos años y continuarán haciéndolo, por lo que podría convertirse en la causa más frecuente de enfermedad hepática avanzada en las próximas décadas.<sup>67</sup>

## Progresión de hígado graso a EHNA. ¿Factores genéticos o ambientales?

Algunos estudios muestran que los pacientes con EHNA ingieren más grasas saturadas, menos grasas insaturadas y menos vitaminas antioxidantes que los sujetos de un grupo control de la misma edad, IMC y sexo, y manifiestan una menor sensibilidad a la insulina en el grupo que ingería mayor cantidad de grasas saturadas.<sup>68</sup> En otro estudio con 74 pacientes con obesidad mórbida remitidos para cirugía bariátrica, los individuos con EHNA ingerían más carbohidratos, pero su aparición no se relacionaba con la cantidad de calorías.<sup>69</sup>

La agregación familiar es importante, y hasta un 18% de los pacientes con EHNA comparten un familiar de primer grado con la misma afección.<sup>70</sup> Existe además una asociación entre la hipobetalipoproteinemia familiar y algunas formas de lipodistrofia familiar y resistencia a la insulina y el hígado graso.<sup>71-73</sup> Estas observaciones sugieren que, además de factores ambientales y de estilo de vida, existen factores genéticos que contribuyen a la aparición de EHNA.

Huang y colegas encontraron que la helicasa DDX5, una enzima asociada con la fibrosis, estaba vinculada con un mayor riesgo de EHNA. Por el contrario, la presencia de determinados polimorfismos del promotor del gen *MTP* (*microsomal triglycerides transfer protein*), que desempeña un papel importante en la exportación hepática

de triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), confiere un papel protector.<sup>74</sup> En otro ensayo se demostró que los productos finales de glucación avanzada (PFGA) que tienen lugar en la hiperglucemia mal controlada, y que pueden tener un papel patogénico en la angiopatía y resistencia a la insulina de estos pacientes, activan las células hepáticas estrelladas para producir fibrosis.<sup>75</sup> Hyogo y colaboradores<sup>76</sup> encontraron que los PFGA estaban aumentados en la EHNA y se depositaban en la vecindad de las áreas portales y pericelulares. Estos hallazgos persistieron independientemente del estadio y del patrón de intolerancia a la glucosa de los pacientes. Estos PFGA pueden activar las células estrelladas hepáticas mediante la estimulación de citoquinas proinflamatorias al ser capaces de generar especies reactivas de oxígeno. Esta activación se puede prevenir con antioxidantes.<sup>77</sup> En otro estudio, los investigadores encontraron que la enzima MnSOD (manganeso superóxido dismutasa), el gen *Ala16Val* y los polimorfismos G del factor de necrosis tumoral alfa, determinaban parcialmente la susceptibilidad a la EHNA, probablemente a través de estrés oxidativo e inflamación. En otra investigación realizada con pacientes con obesidad mórbida, los polimorfismos que confieren más producción de angiotensinógeno y de factor de crecimiento transformante beta se asociaron significativamente con fibrosis hepática.<sup>56</sup>

En la era de la genómica es importante mencionar la reciente evidencia de la conexión entre el genotipo y la epidemiología de la EHGNA. El factor genético más importante en esta enfermedad es el alelo I148M del gen *PNPLA3* que codifica la adiponutrina, y que es más frecuente en la población hispana.<sup>78</sup>

La asociación entre EHGNA y hierro continúa debatiéndose. Se ha descrito una sobrecarga hepática de hierro asociada con resistencia a la insulina.<sup>79</sup> En adipocitos en cultivo, la insulina aumenta la captación de hierro,<sup>80</sup> y en cultivos de hepatoblastoma, el hierro disminuye la transcripción, expresión y afinidad de los receptores celulares de insulina.<sup>81</sup> Algunos trabajos no han encontrado correlación entre el contenido hepático o el índice hepático de hierro y el grado de fibrosis ni de inflamación hepática.<sup>82-86</sup> Sin embargo, otros estudios han encontrado una sobrecarga férrica entre el 22% y el 62% de los casos,<sup>10,85</sup> y se publicaron algunas series de casos y casos clínicos en que la EHNA ha mejorado bioquímica e histológicamente con la depleción de hierro mediante flebotomías.<sup>86-88</sup> Jayaraman y su grupo estudiaron 139 pacientes con sobrepeso y encontraron que, por cada 10% de incremento de la saturación de transferrina, el nivel medio de ALT se incrementaba un 12%, y que en individuos con anemia existía menos esteatosis hepática y la ALT media era menor.<sup>89</sup> Aunque la controversia continúa, los datos disponibles indican que el hierro sérico o la ferritina pueden estar aumentados en estos pacientes, pero en la inmensa mayoría no existe evidencia de sobrecarga férrica.<sup>90</sup>

Recientemente se ha publicado un estudio que sugiere que la ferritina sérica > 1.5 VN es un factor predictivo independiente de gravedad histológica y fibrosis avanzada en pacientes con EHNA, tras analizar los datos clínicos, histológicos, antropométricos, demográficos y valores de laboratorio en 628 pacientes con EHGNA demostrada mediante biopsia hepática.<sup>91</sup>

### Historia natural

La presencia de EHNA es un factor de riesgo de cirrosis. Sin embargo, se desconoce con qué frecuencia y en qué período aparece en estos pacientes. Asimismo, se

desconoce cuántos enfermos con hígado graso simple evolucionarán a EHNA. En un estudio de 300 necropsias no seleccionadas, se encontró esteatosis en el 36% de los pacientes delgados y en el 72% de los obesos, con cifras de EHNA de 2.7% y 18.5%, respectivamente.<sup>92</sup> Sin embargo, en estas cifras puede existir un sesgo por el adelgazamiento rápido preterminal y la administración de dextrosa IV durante el ingreso. La frecuencia de EHNA en la EHGNA varía entre el 2%-5%<sup>7,9</sup> y el 20%-30%.<sup>93</sup>

Los estudios sobre la historia natural de la EHGNA sugieren que la mayoría de los pacientes no evolucionarán a cirrosis, aunque el período de seguimiento es corto y no existen estudios longitudinales<sup>3,42,93-96</sup> (Tabla 3). Los factores de riesgo para la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis son la edad, la presencia de DBT2 y la obesidad.<sup>85,93</sup> Ratziu y colegas encontraron resultados ligeramente diferentes con un IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>, edad  $\geq$  50 años, ALT superior a dos veces el valor normal y triglicéridos  $\geq$  160 mg% como predictores de fibrosis septal.<sup>95</sup> Sin embargo, estos estudios son retrospectivos, incluyen un escaso número de pacientes y tienen un período de seguimiento corto, considerando que la aparición de la cirrosis puede llevar décadas.

**Tabla 3.** Porcentaje de cirrosis y período de seguimiento en pacientes con EHGNA.

Autor (ref)	Pacientes	Seguimiento	Porcentaje de cirrosis
Lee (96)	39	3.5 años	15%
Powell (3)	42	4.5 años	7%
Bacon (33)	33	No	15%
Teli (42)	40	11 años	0
Matteoni (94)	132	No	4%-26%

Una vez se produce la cirrosis, desaparece la esteatosis y la actividad inflamatoria. Esta cirrosis inactiva es un hallazgo frecuente en la denominada cirrosis criptogénica. La mayoría de los pacientes con cirrosis criptogénica tienen síndrome metabólico, y cuando patólogos interesados en la EHNA examinan hígados explantados con cirrosis criptogénica, encuentran la mayoría de las veces rasgos de EHNA.<sup>96,97</sup> En un estudio con 98 pacientes derivados a un hospital terciario, con un seguimiento medio de 8.3 años, se encontró que la cirrosis, la mortalidad global y la mortalidad atribuible a hepatopatía fueron del 15%, 36% y 7%, respectivamente,<sup>93</sup> si bien la aplicación de estas cifras a la población general es muy arriesgada. En otro estudio de cohorte poblacional reciente, Adams y colaboradores<sup>98</sup> incluyeron 435 pacientes con EHGNA del condado de Olmsted, Minnesota, y el seguimiento alcanzó 23.5 años. La supervivencia fue más baja que la de la población general de Minnesota ajustada por edad y sexo (razón de mortalidad estandarizada 1.34; intervalo de confianza del 95%: 1.01 a 1.76; p = 0.03). La incidencia de cirrosis, mortalidad global y mortalidad asociada con hepatopatía fue del 5%, 12.6% y 1.7%, respectivamente. Estas cifras son 3 a 6 veces más bajas que las que se encontraron en el estudio de Matteoni.<sup>93</sup> La hepatopatía fue la tercera causa de muerte en este último trabajo, en comparación con la décimo tercera en el estudio de Minnesota.<sup>98</sup> En este estudio, la presencia de diabetes mellitus, la edad y la presencia de cirrosis fueron factores de peor pronóstico. Estos datos sugieren que un control más estricto de la diabetes pudiera aportar beneficio en términos de supervivencia en estos pacientes. En un estudio retrospectivo de cohorte, se analizaron 132 biopsias de pacientes con EHGNA y se clasificaron las muestras de

1 a 4 según la ausencia o presencia de inflamación lobulillar, necrosis hepatocelular, hialina de Mallory y fibrosis (Tabla 4). Cuando se agruparon los pacientes de los grupos 1 y 2 y se compararon con los grupos 3 y 4, se encontró que a los diez años de seguimiento medio, el 3.4% de los grupos 1 y 2 habían evolucionado a cirrosis, frente al 24.7% de los grupos 3 y 4 ( $p < 0.0001$ )<sup>93</sup> (Tabla 5). Además, la mortalidad atribuible a hepatopatía fue del 5.6% y del 30.8%, respectivamente ( $p = 0.06$ ). En los obesos mórbidos únicamente la fibrosis predice la aparición de cirrosis.<sup>56</sup>

**Tabla 4.** Clasificación histopatológica de la EHGNA (adaptado de la ref 93).

Tipo	Definición
1	Hígado graso simple
2	Esteatosis e inflamación lobulillar
3	Esteatosis y abalónamiento hepatocitario ("ballooning")
4	Esteatosis, abalónamiento hepatocitario e hialina de Mallory o fibrosis

**Tabla 5.** Historia natural de la EHGNA según el grado histológico.<sup>93</sup>

	Tipo I+II	Tipo III+IV	p
Cirrosis	3.4%	24.7%	< 0.0001
Supervivencia a 5 años	75.6%	70.9%	0.12
Mortalidad por causa hepática	5.6%	30.8%	0.06

Una vez aparece la cirrosis, el pronóstico es malo y debe hacerse seguimiento para la detección temprana del hepatocarcinoma.<sup>99</sup> Sin embargo, los datos relacionados con el pronóstico de cirrosis secundaria a EHNA son escasos, basados en estudios retrospectivos y probablemente sesgados por la mortalidad de origen cardiovascular y la diabetes en el síndrome metabólico. Los datos disponibles sugieren que el pronóstico es algo mejor que en el caso de la hepatitis C,<sup>100</sup> y aunque la mortalidad global no es diferente de la del resto de la población, la mortalidad

atribuible a hepatopatía es significativamente mayor en estos pacientes.<sup>95</sup>

Recientemente se publicaron los datos de un estudio prospectivo multicéntrico en el que se comparó la morbimortalidad de una cohorte de 247 pacientes con EHGNA frente a una cohorte de 264 pacientes con hepatopatía crónica por VHC, ambas con fibrosis avanzada o cirrosis. Durante una media de seguimiento de 85.6 meses en la cohorte de EHGNA y de 74.9 meses en la cohorte con infección por VHC, la incidencia de complicaciones hepáticas fue significativamente inferior en el grupo de EHGNA, incluyendo la aparición de carcinoma hepatocelular, aunque no se demostraron diferencias en la mortalidad global y los eventos cardiovasculares entre ambos grupos, tras ajustar las diferencias por edad y sexo.<sup>101</sup>

### Recidiva postrasplante de la EHNA

La cirrosis criptogénica representa entre el 3% y el 10% de todas las causas de trasplante hepático.<sup>102,103</sup> Aunque desde finales de la década de 1990 se han descrito recidivas de la EHNA postrasplante,<sup>103</sup> recientemente se ha comunicado recurrencia de esteatosis, EHNA y cirrosis en el 60%, el 33% y el 12.5%, respectivamente.<sup>104</sup>

### Hepatocarcinoma

El riesgo de hepatocarcinoma está aumentado significativamente en los pacientes con DBT2 y obesidad,<sup>105-112</sup> y se ha identificado la EHGNA como un factor de riesgo de cirrosis y de hepatocarcinoma.<sup>113,114</sup> Sin embargo, hasta la fecha se desconoce qué factores confieren un mayor riesgo a estos pacientes. La cirrosis criptogénica es la tercera causa de trasplante hepático, luego de la hepatitis C y la cirrosis alcohólica; en un estudio se encontró hepatocarcinoma en el 1.7% de los casos de cirrosis criptogénica, en comparación con el 4.1% y el 2.7% de las cirrosis por VHC y alcohol, respectivamente.<sup>115</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 40 (Suppl 1):S5-S10, 2006.
- Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55:434-438, 1980.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74-80, 1990.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 24:3-20, 2004.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 107:450-455, 1999.
- National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). NIH publication. 1-3670, 2001.
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 21:17-26, 2001.

- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37:1202-1219, 2003.
- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterology* 34:255-262, 2002.
- Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population-examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 12:593-597, 1977.
- Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 53:14-18, 1982.
- Clark JE, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: The most common cause of abnormal liver enzymes in the US population. *Gastroenterology* 120 (Suppl 1):A65, 2001.
- Clark JE, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122:1649-1657, 2002.
- Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 124:71-79, 2003.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 132:112-117, 2000.

16. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study *Hepatology* 42:44-52, 2005.
17. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, Bruno S, Mangano C, Polito I, Cotichini R, Stroffolini T, Mele A. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 41:1151-1159, 2005.
18. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40:1387-1395, 2004.
19. El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 65:774-8, 1992.
20. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 27:142-149, 1988.
21. Araujo LM, DeOliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab* 24:458-462, 1998.
22. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, Alumà A, Casas JD et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:24-32, 2010.
23. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Int Med* 137:1-10, 2002.
24. Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a 'bright' liver echo pattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 29:351-356, 1997.
25. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, Demopoulos D, Mitsellou A, Vougiouklakis T, Mitsi V, Tsianos EV. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol* 16:3944-9, 2010.
26. Hasan I, Gani RA, Machmud R et al. Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver in Indonesia. *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl):S154, 2002.
27. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol* 19:854-858, 2004.
28. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obese Surg* 12:802-804, 2002.
29. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 8:97-106, 1984.
30. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 63:2185-2196, 2001.
31. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12:1106-1110, 1990.
32. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastro* 85:1349-1355, 1990.
33. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103-1109, 1994.
34. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 164:2169-2175, 2004.
35. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 35:373-379, 2002.
36. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, Ohba K et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1098-1105, 2002.
37. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 42:548-551, 1993.
38. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 54:122-127, 2005.
39. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-23, 2003.
40. Bahcecioglu IH, Koruk M, Yilmaz O, Bolukbas C, Bolukbas F, Tuncer I, Atasevent H et al. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the East-Southeastern Anatolia regions in Turkey. *Med Princ Pract* 15:62-68, 2006.
41. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhibar T, Bhattacharya B, Bhattacharya D, Manna B, Dhali GK, Santra A, Chowdhury A. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 51:1593-602, 2010.
42. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22:1714-1719, 1995.
43. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-1727, 2002.
44. Fernández Rodríguez CM, Alonso López S, López Serrano P. Síndrome metabólico y progresión de la lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis C y el hígado graso no alcohólico. *Gastro Hepatol* 29(Supl 1):9-14, 2006.
45. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 127:700-704, 1995.
46. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 40:2002-2009, 1995.
47. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30:48-53, 2000.
48. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 42:1428-1432, 1997.
49. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:39-47, 1998.
50. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespdenheide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 97:1496-1500, 2002.

51. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 8:501-519, 2004.
52. Weston SR, Leyden W, Murphy R Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 41:372-379, 2005.
53. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day Ch, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30:1212-8, 2007.
54. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 48:797-801, 2003.
55. Crespo J, Fernández-Gil P, Hernandez-Guerra M, Cayón A, Mayorga M, Domínguez-Diez A, Fernández-Escalante JC, Pons-Romero F. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis? *Obes Surg* 11:254-257, 2001.
56. Dixon JB, Bhathal PS, Jonsson RS, Dixon AF, Powell EE, O'Brien PE. Pro-fibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in severely obese. *J Hepatol* 39:967-971, 2003.
57. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 12:49-51, 2002.
58. Poniachik J, Mancilla C Contreras J, Csendes A, Smok G, Cavada G, Rojas J, Oksenberg D, Burdiles P, Maluenda F, Díaz JC. Obesidad: factores de riesgo para esteatohepatitis. *Rev Med Chil* 130:731-736, 2002.
59. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 138:1240-1244, 2003.
60. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 8:1114-1122, 2002.
61. Garcia Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno GE, Jiménez Romero C, García García I, Loinzaz Seguroloa C, Gonzalez-Pinto, Gómez Sanz R. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J Surg* 22:837-844, 1998.
62. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 69:2410-2415, 2000.
63. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Kishikawa K, Yoshizumi T, Hashimoto K, Minagawa R. Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 76:344-348, 2003.
64. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 47(2):239-44, 2007.
65. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-79
66. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 38:954-961, 2003.
67. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34:274-85, 2011.
68. Solga S, Alkhrashe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 49:1578-1583, 2004.
69. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Fagà E et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 37:909-916, 2003.
70. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 96:2813-2814, 2001.
71. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Grisendi A, Pulvirenti M, Bagni A, Calandra S. Fatty liver in heterozygous hypobetalipoproteinemia caused by a novel truncated form of apolipoprotein B. *Gastroenterology* 111:1125-1133, 1996.
72. Ogata H, Akagi K, Baba M, Nagamatsu A, Suzuki N, Nomiyama K, Fujishima M. et al. Fatty liver in a case with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 92:339-342, 1997.
73. Ludtke A, Genschel J, Brabant G, Bauditz J, Taupitz M, Koch M, Wermke W, Worman HJ, Schmidt HH. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol* 100:2218-2224, 2005.
74. Huang H, Merriman RB, Chokkalingam AP. Novel genetic markers associated with risk of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 128(Suppl 2):A-694, 2005.
75. Hyogo H, Iwamoto K, Arihiro K. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products as the predictive factor for the disease progression in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 128(Suppl 2):A-768, 2005.
76. Iwamoto K, Hyogo H, Ajima T. Role of advanced glycation end products (AGE) and their receptors (RAGE) in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology* 128(suppl 2):A-695, 2005.
77. Trujillo KD, Vizcarra SN, Lopez RO. Non-alcoholic steatohepatitis related to morbid obesity: Genetic and clinical risk factors. *Gastroenterology* 128(Suppl 2):A-542, 2005.
78. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40:1461-5, 2008.
79. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, Le Gall JY et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 117:1155-1163, 1999.
80. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 261:8708-8711, 1986.
81. Fargion S, Dongiovanni P, Guzzo A, Colombo S, Valenti L, Fracanzani AL. Iron and insulin resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22:61-63, 2005.
82. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, McCullough AJ. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 30:847-850, 1999.
83. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-923, 2003.
84. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 30:1356-1362, 1999.
85. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL,

- Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC, Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 114:311-318, 1998.
86. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122:931-939, 2002.
87. Valenti L, Fracanzani AL, Fargion S. Effect of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease without carbohydrate intolerance. *Gastroenterology* 124:866, 2003.
88. Riquelme A, Soza A, Nazal L, Martínez G, Kolbach M, Patisillo A, Arellano JM et al. Histological resolution of steatohepatitis after iron depletion. *Digest Dis Sci* 49:1012-1015, 2004.
89. Jayaraman AK, Clark JM, Solga SF. Iron Stores, ALT and hepatic steatosis in overweight adults with type 2 diabetes. *Gastroenterology* 128(suppl 2):A-768, 2005.
90. Bloomgarden ZT. Non-alcoholic fatty liver disease and malignancy as complications of insulin resistance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 3:316-327, 2005.
91. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE; NASH Clinical Research Network. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 55:77-85, 2012.
92. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12:1106-1110, 1990.
93. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 121:91-100, 2001.
94. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116:1413-1419, 1999.
95. Ratziu V, Giral P, Cralotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L et al. Liver fibrosis in overweight patients *Gastroenterology* 118:1117-1123, 2000.
96. Lee RG. Non-alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Human Pathology* 20:504-598, 1989.
97. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver diseases. *Semin Liver Dis* 24:349-362, 2004.
98. Adams L, Lymp J, St. Sauver J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population based cohort study. *Hepatology* 40:582A, 2004.
99. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 129:375-378, 2005.
100. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, Hall P et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 38:420-427, 2003.
101. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Sarracco G, Adams LA, Charatcharoenwittaya P, Topping JH, Bugianesi E, Day CP, George J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 54:1208-16, 2011.
102. Keeffe EB. Liver transplantation: Status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 120:749-762, 2001.
103. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, Rosen CB et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 7:608-614, 2001.
104. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 62:1802-1805, 1996.
105. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 61:945-955, 1986.
106. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ek-bom A, Wolk A et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 88:1472-1477, 1996.
107. Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 89:1360-1365, 1997.
108. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. *Diabetes Metab Res Rev* 17:374-379, 2001.
109. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:369-380, 2006.
110. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, Degos F et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10(2 Suppl1):S69-73, 2004.
111. Calle EE, Teras LR, Thun MJ. Obesity and mortality. *New Engl J Med* 353:2197-2199, 2005.
112. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159:1160-1167, 2004.
113. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 35:1485-1493, 2002.
114. Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22(Suppl 2):40-43, 2005.
115. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 3:150-155, 2002.

**Información relevante****Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica****Respecto a la autora**

**Sonia Alonso López.** Médica Adjunta, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. Profesora Honorífica, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

**Respecto al artículo**

Existe un aumento del riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En la actualidad se recomienda el seguimiento para la detección temprana de este tumor en todos los pacientes con cirrosis criptogénica.

**La autora pregunta**

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico. La presencia de tres o más componentes define la presencia de este síndrome que incluye hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con glucemia basal alterada o sin ella, obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperuricemia.

¿Cuál de las siguientes opciones acerca de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es correcta?

- A** Para su diagnóstico se requiere la demostración de esteatosis macrovacuolar hepatocitaria en ausencia de ingesta significativa de alcohol.
- B** Incluye la esteatosis hepática macrovacuolar simple.
- C** Es la principal causa de hepatopatía crónica en la población general.
- D** Aumenta con la edad.
- E** Todas son ciertas.

Corrobore su respuesta: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129017](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129017)

**Palabras clave**

enfermedad hepática grasa no alcohólica, hepatopatía crónica, esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis hepática, cirrosis

**Key words**

*nonalcoholic fatty liver disease, chronic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatic steatosis, cirrhosis*

**Lista de abreviaturas y siglas**

EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; VHC, hepatitis crónica por virus C; VHB, hepatitis crónica por virus B; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; TAC, tomografía axial computarizada; RMN, resonancia magnética nuclear; ERMN, espectroscopia de resonancia magnética nuclear; NHANES-III, *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; TIBC, capacidad total de fijación de hierro; DBT2, diabetes mellitus tipo 2; IMC, índice de masa corporal; PA, perímetro abdominal; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; PFGA, productos finales de glucación avanzada; MnSOD, manganeso superóxido dismutasa.

**Cómo citar**

Alonso López S, Fernández Rodríguez CM, Gutiérrez García ML. Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Salud i Ciencia* 21(8):839-47, Abr 2016.

**How to cite**

*Alonso López S, Fernández Rodríguez CM, Gutiérrez García ML. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Salud i Ciencia* 21(8):839-47, Abr 2016.

**Orientación**

Clínica, Diagnóstico

**Conexiones temáticas**

Anatomía Patológica, Epidemiología, Gastroenterología, Salud Pública