

Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria

D. Moreno-Sánchez

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General de Móstoles. Madrid. España.

RESUMEN

El impacto clínico de la hepatopatía grasa no alcohólica depende de su prevalencia e historia natural. La prevalencia en población adulta se estima en torno al 23% y va en aumento. Así, es ya la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente, de hepatopatía crónica y de cirrosis criptogenética en países desarrollados, y su ascenso, que roza las proporciones epidémicas, es paralelo al de ciertos procesos asociados a la resistencia a la insulina, en especial la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. No tiene predilección de sexo y afecta a todos los grupos de edad. Su historia natural no está definida al ser escasos los estudios histológicos de seguimiento. Aunque la esteatosis simple tiene un curso clínico más benigno, la esteatohepatitis es una hepatopatía fibrótica progresiva en la que la cirrosis y la muerte relacionada con el hígado acontecen de manera similar a otras causas de hepatopatía crónica. La progresividad lesional parece relacionada, en particular, con la intensidad del daño histológico en el momento del diagnóstico, si bien la edad superior a 40 años, la obesidad y la diabetes tipo 2 también se asocian a un riesgo mayor de fibrosis hepática y progresión a cirrosis.

EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY OF PRIMARY NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The clinical impact of nonalcoholic fatty liver disease depends on its prevalence and natural history. The prevalence in the adult population is estimated to be about 23% and is on the increase. Thus, it has become the most common cause of persistent elevated liver enzymes, chronic liver disease, and cryptogenic cirrhosis in developed countries. The increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, which is approaching epidemic proportions, is parallel to that of ot-

her disorders associated with insulin resistance, especially obesity and type 2 diabetes mellitus. This entity occurs in men and women equally and in all age groups. The natural history is poorly defined mainly due to the scarcity of histologic follow-up studies. Although steatosis alone has a more benign clinical course, steatohepatitis is a progressive fibrotic disease, in which cirrhosis and liver-related death occur in a similar way to other causes of chronic liver diseases. Progression seems to be mainly dependent on the severity of histological damage at diagnosis, but age older than 40 years, obesity, and type 2 diabetes have also been associated with an increased risk of liver fibrosis and progression to cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) comprende un espectro anatomo-clínico que va desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis grasa y que se desarrolla en individuos sin hábito etílico¹⁻⁴. Su patogenia no está bien definida, pero es probable que el origen y la evolución sean el resultado de diversos acontecimientos epigenéticos, en especial dietéticos y de estilo de vida, que inciden en un contexto genético adecuado para producir múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas⁵. Aunque no es una diferenciación de aceptación unánime, conviene separar la HGNA primaria, esto es, en la que no existe una causa aparente, de la HGNA secundaria, en la que sí es posible individualizar un factor etiológico, como ciertos cuadros metabólicos congénitos y adquiridos, la cirugía bariátrica o diversos fármacos y tóxicos. Parece bien establecido⁶ que la forma primaria es la manifestación hepática del síndrome metabólico, que engloba, al menos, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁷.

El impacto clínico de una enfermedad viene determinado por cuán frecuente es y cuál es su pronóstico. En la práctica clínica diaria, la aparente baja prevalencia de enfermedad hepática clínicamente significativa entre los pacientes con HGNA y su escasa representación entre los

Correspondencia: Dr. D. Moreno-Sánchez.
 Embajadores, 97, 7.º B. 28045 Madrid. España.
 Correo electrónico: dmoresanchez@sepde.es

Recibido el 12-4-2005; aceptado para su publicación el 30-6-2005.

trasplantados hepáticos han generado un escepticismo generalizado sobre su trascendencia clínica y un reducido interés por formas agresivas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En esa idea también influye que los primeros estudios la considerasen, por un lado, una entidad rara, con índices de prevalencia muy bajos entre la población general⁸ y con una relación frente a la hepatopatía alcohólica de un caso por cada 12⁹ a 17¹⁰, y, por otro, de mínima mortalidad¹¹. Sin embargo, la HGNA es causa de morbilidad hepática, cuyo reconocimiento es creciente¹²⁻¹⁴, paralelo al incesante aumento de la obesidad en los países desarrollados¹⁵⁻¹⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia

La prevalencia de la HGNA en la población general es mal conocida debido a su carácter silente, a la ausencia de un método de cribado aceptado, a que su diagnóstico preciso requiere un procedimiento agresivo (biopsia hepática) y a que no existe consenso sobre su caracterización y gradación histológica. Los estudios publicados (tabla I)^{9,18-34} adolecen de defectos metodológicos relevantes que introducen sesgos significativos por: *a)* enfocarse a grupos seleccionados de pacientes, en general subpoblaciones hospitalarias de obesos, diabéticos, etc., y *b)* utilizar técnicas diagnósticas de imagen, en especial ecografía, que pueden resultar adecuadas para cribar la esteatosis pero no la lesión hepatocelular y/o fibrosis –esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Así, en pacientes hospitalarios se han encontrado signos de hígado graso por eco o tomografía en el 9-20%¹⁸⁻²⁰, y en individuos sometidos a biopsia hepática por elevación asintomática y persistente de aminotransferasas se han hallado datos histológicos de HGNA en el 15-39%²¹⁻²² y de EHNA en el 1-5%^{9,22,23}, porcentajes que ascienden hasta el 90 y el 39,5%, respectivamente, si se considera sólo a aquéllos con marcadores etiológicos negativos³⁵. En pacientes con obesidad mórbida antes de ser sometidos a cirugía bariátrica, se ha objetivado esteatosis en el 65-96%²⁴⁻²⁷ y EHNA en el 24-37%²⁴⁻²⁸. En un estudio sobre 351 necropsias de individuos no alcohólicos fallecidos en el hospital, se observó esteatosis en el 70% de los obesos y en el 35% de los individuos con peso normal, y esteatohepatitis en el 18,5 y el 2,7%, respectivamente, con una media del 6%²⁹. En población general no alcohólica existe hígado graso por ecografía en el 16-23%^{30,31} y por resonancia magnética en el 34%³²; además, se observan signos histológicos *post mortem* de HGNA en el 16-24% y de EHNA en el 1-2% de víctimas de accidentes de tráfico³³ o aéreo³⁴.

En la actualidad, la HGNA se considera la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente³⁵⁻⁴⁰ y de cirrosis criptogenética^{37,38,41-44}, al menos entre los adultos norteamericanos. En cualquier caso, ¿cómo determinar la prevalencia de una enfermedad habitualmente asintomática en la que el método diagnóstico de referencia es anato-

TABLA I. Prevalencia de la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) y de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en adultos de diferentes grupos poblacionales

	Año	País o región	Prevalencia (%)	
			HGNA	EHNA
<i>Pacientes sometidos a</i>				
Ecografía				
Lonardo et al ¹⁸	1997	Italia	19,8	–
Omagari et al ¹⁹	2002	Japón	9,3	–
Tomografía axial				
El-Hassan ²⁰	1992	Arabia Saudí	9,7	–
Biopsia hepática				
Hultcrantz et al ²¹	1986	Escandinavia	39	–
Moreno et al ⁹	1987	España	–	1,9
Nonomura et al ²³	1992	Japón	–	1,2
Propst et al ²²	1995	Austria	15	4,8
Cirugía reductora de peso				
Marceau et al ²⁴	1999	Canadá	86	24
Dixon et al ²⁵	2001	Australia	96,2	25
Del Gaudio et al ²⁶	2002	Italia	78	27
Beymer et al ²⁷	2003	EE.UU.	65	33
Shalhub et al ²⁸	2004	EE.UU.	–	37
<i>Análisis post mortem</i>				
Fallecimientos accidentales				
Hilden et al ³³	1977	Escandinavia	24	1,2
Ground ³⁴	1982	EE.UU.	15,6	2,1
Fallecimientos hospitalarios				
Wanlessy Lentz ²⁹	1990	Canadá		
Pacientes de peso normal			35	2,7
Pacientes obesos			70	18,5
<i>Cribado en población general con</i>				
Ecografía				
Nomura et al ³⁰	1988	Japón	23	–
Bellentani et al ³¹	2000	Italia	16,4	–
Resonancia magnética				
Szczepaniak et al ³²	2004	EE.UU.	33,6	–

mopatológico? Los investigadores han tratado de solventar ese problema con métodos de aproximación diferentes, bien basándose en encuestas epidemiológicas de salud en población general o sobre datos conocidos de prevalencia de ciertos procesos clínicos asociados a la HGNA.

Ejemplo del primer método es el estudio de Ruhl y Everhart⁴⁵ sobre la etiología y prevalencia de la elevación persistente de aminotransferasas –alanina-aminotransferasa (ALT) > 43 U/l– basado en los datos de la encuesta epidemiológica National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), llevada a cabo entre 1988 y 1994. Tras eliminar a los individuos consumidores de alcohol, con serología positiva a los virus B o C de la hepatitis, elevación del índice de saturación de la transferrina o una historia de diabetes, obtuvieron una prevalencia del 2,8%. Con análisis multivariante observaron correlación positiva con la adiposidad central y la insulinenemia. Sin embargo, autores italianos han objetivado una prevalencia superior en donantes voluntarios de sangre⁴⁶. Los motivos pueden ser varios⁴⁷. El análisis enzimático en el estudio norteamericano se realizó sobre muestra de sangre congelada, que puede subestimar su tasa sanguínea; el punto de corte de anormalidad de la ALT es superior al recomendado, y considerar a esa enzima como único marcador de enfermedad hepática subyacente es insuficiente. Además, excluir a individuos diabéticos, grupo poblacional en el que la asociación con HGNA es alta. En cualquier caso,

TABLA II. Series de casos de hepatopatía grasa no alcohólica en adultos. Demografía, procesos clínicos asociados y pacientes con fibrosis avanzada en el momento del diagnóstico (fibrosis en puentes o cirrosis)

Autores	Año	Diseño del estudio	N	Edad media (años)	Mujeres (%)	Obesidad (%)	Diabetes (%)	Hipertrigliceridemia (%)	Fibrosis (%)
Ludwig et al ¹⁰	1980	SCR	20	54	65	90	25	67	15
Moreno et al ⁹	1987	SCCr	40	51	68	85	33	40	57
Itoh et al ⁶⁴	1987	SCCr	16	52	75	100	75	63	19
Diehl et al ⁶⁵	1988	SCCr	39	52	81	71	55	20	39
Lee ⁶⁶	1989	SCR	49	53	78	69	51	ND	34
Powell et al ¹¹	1990	SCR	42	49	83	95	36	81	50
Bacon et al ⁷²	1994	SCR	33	47	42	39	21	21	39
Teli et al ⁷³	1995	SCR	40	50	45	30	10	23	ND
Pinto et al ⁶⁷	1996	SCR	32	50	75	47	34	28	55
Angulo et al ⁶⁸	1999	SCR	144	51	67	60	28	27	
Matteoni et al ⁷⁰	1999	SCR	132	53	53	70	33	92	15
García-Monzón et al ⁶⁹	2000	SCR	46	41	65	100	13	20	11
Harrison e Hiyashi ⁷⁴	2002	SCR	102	51	43	73	42	74	19
Chitturi et al ⁷⁵	2002	SCR	93	49	40	57	29	ND	33
Shimada et al ⁷¹	2003	SCR	81	54	51	72	31	41	28

SC: serie de casos; SCC: serie de casos comparativa; r: retrospectivo; ND: no disponible por no realizado, no indicado o indicado de manera incompleta.

si la prevalencia de HGNA con elevación de aminotransferasas en la población norteamericana fuera del 2,8% ya, por ejemplo, duplicaría la de la hepatitis crónica por el virus C con una prevalencia en 2002 del 1,3%⁴⁸. Clark et al^{38,39}, con datos de la misma encuesta pero diferente punto de corte –ALT > 40 y/o aspartato-aminotransferasa (AST) > 37 U/l en varones y ALT y/o AST > 31 UI/l en mujeres–, observaron un 8% con elevación asintomática de aminotransferasas y sólo un 31% de ellos con una causa identificable (alcohol, hepatitis vírica y hemocromatosis, principalmente). Tal elevación se asoció de manera significativa con un mayor índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura, trigliceridemia e insulinemia en ayunas en ambos sexos; en mujeres se asoció, además, con la existencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. Si esta aproximación es correcta, alrededor de 15 millones de norteamericanos padecerían HGNA con elevación de aminotransferasas.

Angulo⁴⁹ aplica el segundo método, esto es, su estimación a partir de las conocidas prevalencias de obesidad y de diabetes tipo 2 en la población general. En Estados Unidos la obesidad afectaba al 22,5% de los individuos adultos al final del pasado siglo⁵⁰. Se observa esteatosis en dos tercios de la población obesa, con independencia del estado glucémico²⁹, y en más del 90% de los obesos mórbidos⁵¹. La EHNA afecta alrededor del 3% de la población sin sobrepeso, al 19% de la población obesa y casi a la mitad de los obesos mórbidos^{29,51}. Por ello, y sobre la base de la población norteamericana en el año 2000, este autor⁴⁹ estima que alrededor de 30,1 millones de obesos adultos tendrían esteatosis y 8,6 millones, EHNA, con independencia del estado glucémico. Además, la diabetes tipo 2 afectaba al 7,8% de la población norteamericana adulta a final de siglo⁵² y alrededor del 50%⁵³ de los diabéticos; esto es, 7,8 millones de individuos⁴⁹ padecerían HGNA con independencia de su IMC.

En virtud de estos datos y aproximaciones, voces autorizadas han estimado que el 16-24% de la población adulta padecería HGNA y el 2-3% EHNA^{12,37,54} en la última década del pasado siglo y en países occidentales. En la actualidad las cifras deben de ser aún mayores si tenemos

en cuenta el incesante aumento tanto de la obesidad como de la diabetes tipo 2 en dichos países^{15,55,56}. En Estados Unidos la prevalencia de la obesidad en adultos aumentó desde el 15 al 25% en mujeres y desde el 10 al 20% en varones en el período 1961-1991⁵⁷, ascendió al 22,5% a principios de la década de los noventa⁵⁰, al 30,5% al final de esa década⁵⁸, y se estima que alcanzará el 40% en el año 2025⁵⁵. Asimismo, la obesidad central ha pasado del 13 al 38% en varones y del 19 al 60% en mujeres desde el inicio de la década de los sesenta hasta el final del pasado siglo, respectivamente, en el mismo país⁵⁹. La diabetes tipo 2 ha aumentado un 26% en Estados Unidos en la última década, pasando de una prevalencia del 5 al 7% en la población general⁶⁰. Todo ello indica que en la actualidad la HGNA es la hepatopatía más frecuente en los países industrializados^{12,35,37,61} y que en un futuro nada lejano será el principal problema de salud que atenderán los hepatólogos de esos países¹³. La amenaza epidémica es todavía más patente si consideramos el extraordinario incremento de la HGNA en población infantil^{62,63}.

Demografía

En las series publicadas hasta 1990 la mayoría de los pacientes eran mujeres, con un 65-83% de los casos^{9-11,64-66} (tabla II), pero en las más recientes, aunque en alguna persiste esa mayoría⁶⁷⁻⁶⁹, la tendencia es a igualarse^{70,71} o al predominio de los varones⁷²⁻⁷⁵. La hipótesis de que las hormonas femeninas podrían resultar «protectoras» frente al hígado graso se fundamenta en que la HGNA es 2 veces más frecuente en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas y en que, entre las primeras, aquellas que reciben tratamiento hormonal sustitutivo tienen un riesgo menor de padecer la hepatopatía que quienes no la reciben³⁷. La HGNA se ha documentado en todos los grupos de edad, aunque la mayor proporción en el momento del diagnóstico se sitúa en la quinta década de la vida (tabla II). No obstante, es de particular interés la incidencia creciente en población infantil⁶³, en coherencia con el incremento tanto de la obesidad como de la diabetes tipo 2

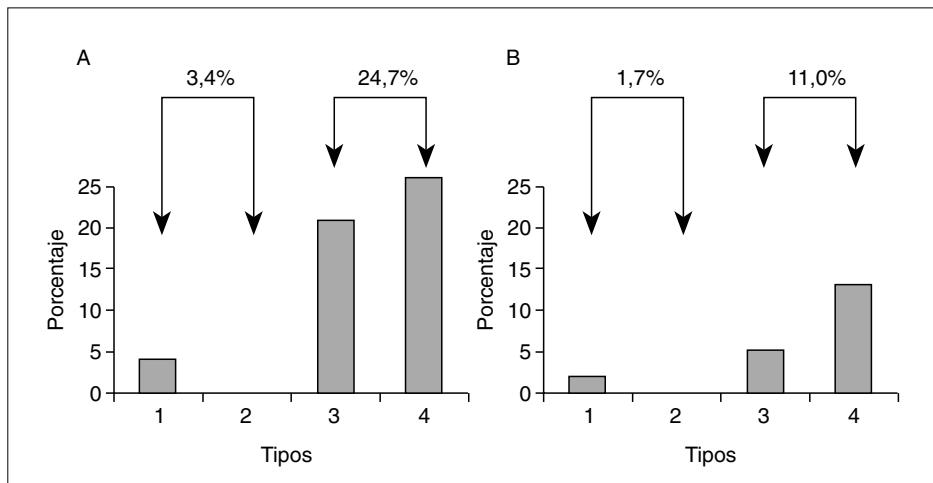


Fig. 1. Porcentaje de progresión a cirrosis (a) y de mortalidad relacionada con el hígado (b), tras 10 años de seguimiento, de los diferentes tipos histológicos de la hepatopatía grasa no alcohólica en 132 pacientes, según Matteoni et al⁷⁰.

en ese grupo de edad⁷⁶. Dos series de 12⁷⁷ y 36⁷⁸ casos, con edad media de 12 a 14 años, muestran predominio masculino (58-67%), un porcentaje de obesos del 83-100% y de diabéticos del 0-11%. El 60% de los adolescentes con elevación de aminotransferasas tienen sobre peso⁷⁹ y se estima que uno de cada 4 adolescentes obesos y alrededor del 2% de todos los adolescentes¹² padecen HGNA. Esta evolución demográfica ha motivado que el perfil epidemiológico típico descrito originalmente por Ludwig et al¹⁰ (esto es, mujer en la quinta o sexta décadas de la vida, con un importante sobrepeso y alteraciones metabólicas asociadas, como la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia) deba ampliarse^{37,72}.

En cuanto a etnias, se ha indicado una mayor prevalencia en caucásicos e hispanos^{43,80,81} y menor en afroamericanos^{81,82}. No obstante, esas cifras son controvertidas³⁷, ya que pueden reflejar un sesgo por el uso de diferentes patrones de referencia. Así, en los estudios del grupo de Clark³⁷⁻³⁹ sobre los datos de la NHANES III, tras ajuste por edad e IMC, tanto los individuos de raza negra no hispanos como los descendientes de mexicanos tenían mayor probabilidad de desarrollar HGNA (el 8,1 y el 14,9%, respectivamente) que los individuos de raza blanca no hispanos (7,1%; $p < 0,001$).

Es frecuente el agrupamiento familiar tanto de la obesidad⁸³ como de la diabetes⁸⁴, por motivos tanto genéticos como ambientales. Por ello no debe sorprender cierto agrupamiento familiar en la HGNA, incluyendo casos de EHNA y cirrosis^{85,86}. En un serie de 90 pacientes con EHNA, el 18% tenía un familiar de primer grado afectado⁸⁶. Aunque en la HGNA se han definido ciertas alteraciones genéticas⁸⁷, no se ha encontrado ningún patrón hereditario concreto, sino sólo la coincidencia de factores de riesgo⁵.

HISTORIA NATURAL

La mayoría de los estudios que analizan la historia natural de la HGNA son retrospectivos y con un seguimiento a corto o medio plazo. No existen investigaciones prospec-

tivas y longitudinales que aborden con rigor esta cuestión, en ocasiones porque no es habitual realizar biopsias a pacientes con sospecha clínica de un simple hígado graso (y mucho menos biopsias seriadas), en otros casos por la ausencia de consenso sobre las diferentes formas y estadios histológicos, y en otros al no marcarse como objetivos finales los estandarizados en las investigaciones sobre historia natural de las enfermedades del hígado, como son la tasa de fallecimiento global, la de fallecimiento por causa hepática, la de necesidad de trasplante y la de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Aunque la evolución y el pronóstico no estén definidos, parecen relacionarse con la intensidad de la lesión histológica en el momento del diagnóstico^{2,49} y, por ello, la escala histopatológica que se utilice resulta de gran relevancia. Como podemos advertir en la tabla II, del 15 al 57% (con media en torno al 35%) presentan una fibrosis avanzada con puentes en la biopsia diagnóstica^{9-11,64-72,74,75} y un 7-17% tiene cirrosis establecida^{11,66,68,72,88}. En alguna de esas series se exigen unos criterios histológicos estrictos para el diagnóstico de EHNA, lo que incluye balonización hepatocelular y/o fibrosis, mientras que en otras los criterios son menos rigurosos, esto es, presencia de esteatosis junto a inflamación inespecífica. Esta diferenciación puede parecer puramente académica, pero no lo es desde que Matteoni et al⁷⁰ publicaron un estudio retrospectivo sobre 132 casos seguidos hasta 18 años (98 pacientes con seguimiento completo durante 10 años). Estos autores clasificaron a los pacientes en 4 tipos histológicos: tipo 1, esteatosis simple; tipo 2, esteatosis con inflamación lobular; tipo 3, esteatosis con degeneración balonizante, y tipo 4, esteatosis con fibrosis con/sin hialina de Mallory. La evolución a cirrosis a los 10 años (fig. 1) fue más frecuente en los tipos 3 y 4 (24,7%) que en los tipos 1 y 2 (3,4%). Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global, sí las hubo en cuanto a la mortalidad relacionada con el hígado (fig. 1), que fue del 11% en los tipos 3 y 4 y sólo del 1,7% en los tipos 1 y 2. Estos resultados apuntan a que el pronóstico de la HGNA diagnosticada en fases tempranas es benigno,

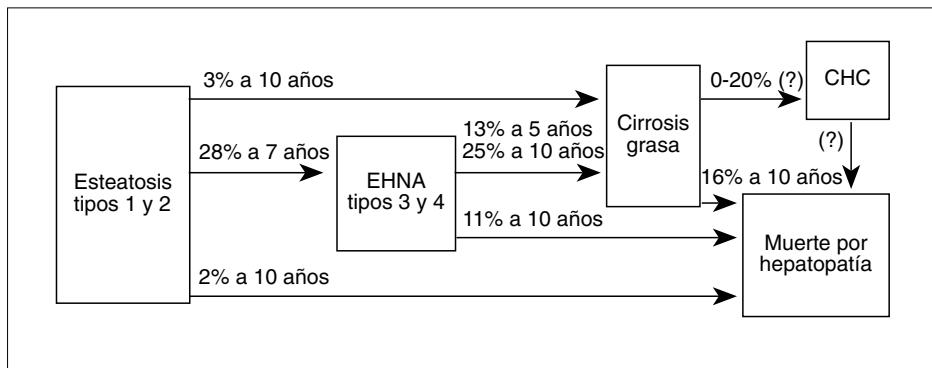


Fig. 2. Esquema de la posible historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica, según los datos discutidos en el texto. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; CHC: carcinoma hepatocelular.

mientras que en los casos con lesión hepatocelular y/o fibrosis la evolución a cirrosis en un plazo de 10 años es significativa y con repercusión en las tasas de supervivencia.

Hasta la fecha la evaluación de la historia natural de la HGNA ha consistido en: *a)* examen retrospectivo del seguimiento clínico de una cohorte de pacientes, y *b)* análisis de biopsias seriadas. Ejemplo de los primeros son el ya referido de Matteoni et al⁷⁰ y otros que revisaremos más adelante. Sin embargo, resultan sin duda más clarificadores los segundos. Como podemos observar en la tabla III, se han publicado 8 series de biopsias seriadas que totalizan 109 pacientes con un intervalo entre la biopsia índice y la control de uno a 15,7 años^{11,66,72,88-92}. De esa recopilación hemos excluido la serie de 3 casos de Nagore y Scheuer⁹³, al ser sólo pacientes diabéticos; la de Teli et al⁷³, al practicar una segunda biopsia sólo a 12 pacientes seleccionados (p. ej., excluyen a aquéllos con aminotransferasas en límites normales), y por último, la de 7 casos de Evans et al⁹⁴, al excluir tanto a aquéllos con enzimas normales como a los que presentaban signos clínicos de cirrosis. En el conjunto de las 8 series analizadas, con un seguimiento medio en torno a los 5 años, el 39,4% de los pacientes evidencian progresión de la fibrosis (27,5%) o evolución a cirrosis hepática (11,9%).

Progresividad lesional (fig. 2)

Los estudios transversales indican que la mayoría de individuos con HGNA tienen una esteatosis simple en el momento del diagnóstico^{10,65} y existe cierta convicción entre los clínicos de que la progresión de ese estadio al de esteatohepatitis es algo inhabitual. Teli et al⁷³, en 12 pacientes con esteatosis simple a quienes realizaron una nueva biopsia por persistencia de hipertransaminasemia, informan de la inexistencia de cambios histológicos en un seguimiento de hasta 19 años. Ratziu et al⁸⁸ rebiopsian a 4 pacientes con esteatosis simple tras una media de 7,2 años y no observan cambios morfológicos en ningún caso. Harrison et al⁹⁰ practican biopsia control a 3 casos tras 7,7 años y encuentran 2 con incremento del grado de inflamación y del estadio de fibrosis. Estas 2 últimas series histológicas, sin selección de pacientes para la segun-

TABLA III. Estudios de biopsias seriadas en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica

Autores	Año	Seguimiento medio en años (intervalo)	N	Progresión de la fibrosis	Progresión a cirrosis
Lee ^{66,a}	1989	3,5 (1,2-6,9)	12	3	2
Powell et al ^{11,a}	1990	4,5 (1,0-9,0)	12	4	2
Moreno et al ⁸⁹	1991	4,9 (2,0-7,3)	10	2	4
Bacon et al ⁷²	1994	5,5 (4,0-7,0)	2	0	1
Ratziu et al ^{88,b}	2000	5,2 (1,5-15,0)	14	1	1
Harrison et al ^{90,c}	2003	5,7 (1,4-15,7)	20	5	2
Fassio et al ⁹¹	2004	4,3 (3,0-14,3)	22	7	0
Hui et al ⁹²	2005	6,1 (3,8-8,0)	17	8	1
Total		(1,0-15,7)	109	30 (27,5%)	13 (11,9%)

^aNo se incluye un paciente de cada una de estas series, pues tenían ya cirrosis en el momento del diagnóstico.

^bSe excluyen 2 pacientes con cirrosis y se incluyen 4 casos de esteatosis simple en la primera biopsia.

^cIncluye 3 casos de esteatosis simple en la primera biopsia.

da biopsia, muestran evolución de hígado graso a EHNA en 2 de 7 casos (28%) en un seguimiento medio en torno a 7 años. Por otro lado, en cuanto al seguimiento clínico, en el estudio de referencia de Matteoni et al⁷⁰ se observó progresión a cirrosis clínica en el 3% de 59 pacientes con esteatosis simple en un seguimiento medio de 10 años, y recientemente una serie de 109 pacientes mostró la evolución de sólo uno de ellos a cirrosis en 9,2 años⁹⁵. Esa posibilidad evolutiva lesional desde fases iniciales a otras tardías, con necroinflamación y fibrosis, se ha observado también en el injerto tras trasplante⁹⁶ y en pacientes tras reducción intensa de peso por dieta muy hipocalórica⁹⁷, derivación yeyunoileal⁹⁸ o gastroplastia⁹⁹.

Los individuos con EHNA presentan un potencial mayor y mejor definido de progresividad lesional y, por ello, un peor pronóstico que aquéllos con esteatosis simple. Los estudios con biopsias seriadas resumidos en la tabla III muestran que el 12% de los pacientes desarrollan cirrosis hepática histológica tras un seguimiento medio de unos 5 años. En la serie de Moreno et al⁸⁹ se observó una relación significativa del tiempo transcurrido entre las 2 biopsias con la variación del estadio histológico, lo que sin duda confirma la progresividad lesional, que en ocasiones puede ser rápida, como en 2 de los 20 casos de Harrison et al⁹⁰. Así, en el estudio de Fassio et al⁹¹ para el total de la serie la velocidad de progresión de la fibrosis fue de 0,059 unidades/año, mientras que para el subgrupo de pa-

TABLA IV. Estudios de factores no invasivos predictivos de fibrosis significativa en la hepatopatía grasa no alcohólica. Las poblaciones de estudio son variadas y los sistemas de puntuación de la fibrosis diferentes

Autores	Año	N	IMC medio	EGH			Factores	
					Estadio (%)			
				Escala	0-2	≥ 3		
Angulo et al ⁶⁸	1999	144	31,2	0-4, Brunt	73	27	Edad, OB, DM, cociente AST/ALT	
Marceau et al ²⁴	1999	93	47	0-5, Metavir	88	12	Edad, IMC, EST, GA, CCC, DM	
García-Monzón et al ⁶⁹	2000	46	50,4	0-4, Brunt	89	11	Edad, EST, INF	
Ratziu et al ⁸⁸	2000	93	29,1	0-5, Metavir	84	16	Edad, IMC, ALT, TG, INF	
Dixon et al ²⁵	2001	26	47,2	0-4, Brunt	59	41	HTA, ALT, péptido-C, IRI	
Chitturi et al ⁷⁵	2002	93	32	0-4, Brunt	67	33	Mujer, DM, INF	
Harrison e Hiyashi ⁷⁴	2002	102	33,9	0-4, Brunt	81	19	IMC, cociente AST/ALT, HbA _{1c}	
Sorrentino et al ¹¹¹	2004	80	39	0-4, Brunt	77	23	Mujer, DM, OB, IMC, SM	
Angulo et al ¹¹²	2004	88	31,5	0-4, Brunt	78	22	Edad, IRI	

IMC: índice de masa corporal (kg/m²); EGH: escala de gradación histológica; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; CCC: cociente cintura-cadera; DM: diabetes mellitus tipo 2; EST: grado de esteatosis hepática; GA: glucemía en ayunas; INF: grado de necroinflamación hepática; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IRI: índice de resistencia a la insulina; OB: obesidad; SM: síndrome metabólico; TG: triglicericidemia.

cientes en que aumentó la fibrosis ésta lo hizo a una velocidad de 0,12 unidades/año, ritmo similar al de la hepatitis crónica por el virus C¹⁰⁰. Por otro lado, el 25% de los pacientes seguidos de forma retrospectiva por Matteoni et al⁷⁰ cumplían criterios clínicos de cirrosis hepática tras 10 años de seguimiento medio. Una prueba adicional de la naturaleza evolutiva de la HGNA son los estudios que demuestran, con evidencias epidemiológicas, que hasta el 80% de las cirrosis criptogenéticas son fases terminales del hígado graso^{37,38,41-44} que han perdido sus cambios esteatósicos y necroinflamatorios típicos.

Datos recientes apuntan a que el hepatocarcinoma puede ser una complicación final de la cirrosis grasa¹⁰¹⁻¹⁰³ e incluso, en modelo animal, la neoplasia puede desarrollarse sobre hígados grasos no cirróticos¹⁰⁴. En series de carcinoma hepatocelular se ha observado, de forma retrospectiva, una prevalencia de cirrosis criptogenética con rasgos fenotípicos de HGNA desde el 9 al 29%^{105,106}. Si bien en la actualidad asistimos a un fuego cruzado entre autores que defienden un potencial carcinogénico de la HGNA bien definido y similar a la cirrosis por el virus C¹⁰⁷ y otros que niegan ese potencial¹⁰⁸, voces autorizadas afirman que el síndrome metabólico debe considerarse hoy día un factor de riesgo de primer orden para el desarrollo de carcinoma hepatocelular y podría explicar la tendencia creciente en la incidencia de esta neoplasia en la población norteamericana¹⁰⁹.

Factores pronósticos

No disponemos en la actualidad de ningún modelo matemático validado que, mediante datos clínicos y/o analíticos, cuantifique la probabilidad de enfermedad histológica avanzada o la de evolución de una fase histológica a otra. En especial, carecemos de investigaciones que examinen posibles factores predictivos de progresividad lesional. Los estudios se han centrado, por el momento, en señalar ciertas circunstancias que hacen más probable la existencia de una enfermedad hepática avanzada en el momento de la biopsia inicial, si bien es admisible que

esos factores indiquen también cierta probabilidad pronóstica evolutiva¹².

Existe suficiente consenso en que la edad, la obesidad y la diabetes tipo 2 son los predictores más importantes de fibrosis^{12,49,61,110}. La tabla IV recoge los estudios más representativos que analizan los factores predictivos de lesión hepática avanzada en el momento del diagnóstico en la HGNA^{24,25,68,69,74,75,88,111,112}. El hecho de que la edad igual o superior a 40-50 años, con diferentes puntos de corte en ese intervalo^{9,24,68,69,71,88,112}, sea un factor relacionado con la posibilidad de fibrosis avanzada y/o cirrosis parece reflejar que, cuanto más tiempo dure la infiltración grasa, más tiempo está sometido el hepatocito al riesgo de «segundos impactos»¹¹⁰. Además, tiene un notable interés a la luz de la creciente incidencia de obesidad infantil, pues la aparición de esteatosis hepática en fases tempranas de la vida podría favorecer la evolución a cirrosis en edades más jóvenes. También son factores predictivos de fibrosis contrastados el mayor grado de obesidad y/o de esteatosis hepática^{24,29,68,69,74,86,88,91,111} y la existencia de diabetes tipo 2 manifiesta y/o resistencia periférica a la insulina^{24,25,29,68,74,75,111-113}, lo que quizás traduzca una mayor intensidad de ciertos mecanismos fisiopatológicos.

Se han propuesto otros índices sobre los que no existe el mismo consenso. Entre ellos figuran otros procesos asociados al síndrome metabólico, como la hipertensión arterial^{25,86} y la hipertrigliceridemia⁸⁸, además de las cifras de aminotransferasas, en especial una ALT superior a 2 veces el límite superior de referencia^{25,88,90}, un cociente AST/ALT por encima de la unidad^{68,71,74,114} y su traducción histológica en un mayor grado de actividad necroinflamatoria hepática^{29,69,75,88}. Sobre determinados aspectos los pareceres son encontrados, como con el sexo femenino, considerado por algunos como predictor de enfermedad avanzada^{75,111} y protector para otros³⁹. Pero tal vez los factores más controvertidos sean los del metabolismo férreo. Un 20-60% de los pacientes tienen elevado el valor de ferritina sérica^{68,72,75,115-117} y un 5-20% el índice de saturación de la transferrina^{68,72,75,88,117,118}, aunque el índice de hierro hepático y la concentración hepática de hierro suelen situarse en límites normales^{68,72,117-121}. Así, se ha plan-

		Obesidad y/o diabetes		
		No	Sí	
Edad	< 45	0	4	< 1
	> 45	0	50	> 1 AST/ALT
> 45	12	47	< 1	< 1
	13	66	> 1	> 1

Fig. 3. Predicción del riesgo de lesión histológica avanzada en la hepatopatía grasa no alcohólica, según Angulo et al⁶⁸. Los números representan el porcentaje de pacientes con fibrosis significativa tras estratificación según los factores de edad, cociente de aminotransferasas-aspartato-aminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT) y la presencia o no de obesidad con/sin diabetes mellitus tipo 2.

teado que la HGNA es la causa más frecuente de hiperferritinemia y/o sobresaturación de la transferrina¹²², que la situación heterocigótica para el gen de la hemocromatosis puede ser más prevalente en pacientes con HGNA que en la población general^{116,118,120} y que la sobrecarga férrica del hígado se asocia a una hepatopatía más grave^{118,120}. Sin embargo, los datos clínicos extraídos de series amplias no han demostrado que exista una relación inequívoca^{68,75,88,117,119,123} y la evidencia hoy disponible apunta más bien a que la hiperferritinemia en la HGNA, al menos en su fase de esteatohepatitis, es una consecuencia inespecífica de la necroinflamación hepática^{124,125}, reflejando su función como reactante de fase aguda.

Muy recientemente se han estudiado ciertos índices validados en diversas hepatopatías crónicas, como los marcadores del metabolismo del colágeno y de la matriz extracelular. Laine et al¹²⁶ han mostrado que, entre 173 pacientes, ninguno con ácido hialurónico sérico inferior a 35 µg/l padecía fibrosis significativa; además, ninguno de aquéllos con cifras superiores pero con un cociente transferrina deficiente en hidratos de carbono/transferrina total menor de 0,9 presentaba fibrosis en estadios 3 o 4 (escala

Metavir). Rosenberg et al¹²⁷, tras análisis discriminante, han propuesto el siguiente algoritmo para obtener el estadio de fibrosis (escala de Scheuer):

$$-0,014 \text{ LN} (\text{edad, años}) + 0,616 \text{ LN} (\text{ácido hialurónico, en ng/ml}) + 0,586 \text{ LN} (\text{propéptido aminoterminal del colágeno tipo III, en ng/ml}) + 0,472 \text{ LN} (\text{inhibidor tisular de la metaloproteína 1, en ng/ml}) - 6,38$$

Los autores señalan que la aplicación de dicho algoritmo tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 96% para la detección de fibrosis estadios 3 o 4 en la HGNA. Con anterioridad a éste, ya se habían tratado de establecer sistemas matemáticos para mejorar la sensibilidad y especificidad de los factores pronósticos^{25,68,88,128}. Klain et al¹²⁸, tras análisis multivariante, propusieron el índice K para la estimación de esteatosis simple ($K < 100$) o cambios necroinflamatorios y/o fibróticos ($K > 100$) en la hepatopatía del obeso, según la expresión:

$$K = 1,49 \text{ edad [años]} - 13,0 \text{ sexo [1 = varón; 2 = mujer]} + 0,42 \text{ sobrepeso [% sobre el de referencia]} + 0,26 \text{ ALT [en U/l]} + 0,09 \text{ triglyceridemia [en mg/dl]} - 0,61$$

En un paciente concreto la probabilidad de clasificarlo adecuadamente es del 73%. Angulo et al⁶⁸ estudiaron a 144 pacientes, 39 con fibrosis en puentes o cirrosis, y obtuvieron como factores pronósticos la edad, el cociente AST/ALT, la obesidad y la diabetes tipo 2. Estos autores cuantifican la probabilidad de fibrosis avanzada mediante la combinación de esos 4 factores, lo que se expone en la figura 3. Dixon et al²⁵ evaluaron a pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y encontraron 3 factores pronósticos (hipertensión arterial, cifra de ALT e índice de resistencia a la insulina), que componen el índice HAIR (tabla V), con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85% para el diagnóstico de EHNA. Por último, Ratziu et al⁸⁸, tras el examen de 93 pacientes, puntuaron 4 factores (IMC, edad, cifra de ALT y trigliceridemia) para completar el índice BAAT (tabla V). La existencia de un solo factor o ninguno tiene una sensibili-

TABLA V. Sistemas de puntuación para predecir la posibilidad de estadio histológico avanzado en la hepatopatía grasa no alcohólica

Factores	HAIR		BAAT	
	Criterio	OR (IC del 95%)	Criterio	OR (IC del 95%)
Hipertensión arterial	Presente	5,2 (2,0-13,5)		
ALT (U/l)	> 40	8,6 (3,1-23,5)	$\geq 2 \square N$	4,6 (1,3-16,0)
Índice de resistencia a la insulina	> 5	9,3 (3,4-26,0)		
Índice de masa corporal (kg/m ²)			≥ 28	5,7 (1,6-20,0)
Edad (años)			≥ 50	14,1 (3,7-54,0)
Triglyceridemia (mmol/l)			$\geq 1,7$	5,0 (1,4-17,0)
Sensibilidad		2 puntos = 80%		0-1 punto = 100%
		3 puntos = 100%		3-4 puntos = 0-14%
Especificidad		≥ 2 puntos = 89%		0-1 puntos = 11-47%
				3-4 puntos = 100%

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ALT: alanina-aminotransferasa sérica; $\square N$: veces por encima del límite normal.

Índice HAIR (hipertensión arterial, ALT e índice de resistencia a la insulina) de Dixon²⁶ e índice BAAT (índice de masa corporal –BMI, en siglas inglesas–, ALT, edad –age– y triglyceridemia) de Ratziu⁸⁸. En ambos: un punto por criterio cumplido.

dad del 100% para el diagnóstico de fibrosis avanzada, pero una especificidad del 47 y el 11%, respectivamente; en cambio, la presencia de los 4 factores tiene una sensibilidad nula y una especificidad del 100%. En nuestro conocimiento, ninguno de estos índices ha sido validado por otros autores de manera prospectiva.

Mortalidad

Muchas circunstancias pueden contribuir a la mortalidad en la HGNA. Es el caso de la coexistencia de obesidad y/o de diabetes y sus respectivas complicaciones y comorbilidades; de las dependientes de la propia hepatopatía, esto es, el desarrollo de insuficiencia hepatocelular, las complicaciones de la cirrosis (p. ej., la insuficiencia renal o la hemorragia por rotura de varices esofágicas), y el carcinoma hepatocelular. Sin embargo, se desconocen la incidencia exacta de esos posibles eventos y su contribución a la mortalidad.

En las series retrospectivas publicadas con anterioridad a 1999^{10,11,64-67,129,130} se notificaron un total de 11 fallecimientos entre 299 pacientes (3,1%), lo que vendría a indicar una baja mortalidad en esta hepatopatía. Sin embargo, otras series han puesto en duda esa apreciación. Ya en 1995, en el estudio de una cohorte de 30 pacientes con EHNA seguidos durante más de 10 años y publicado en forma resumida²², la supervivencia a los 5 y 10 años fue de sólo el 67 y el 59%, respectivamente; aunque la mortalidad global no fue diferente de la de una población pareada por edad y sexo, sí lo fue la mortalidad relacionada con el hígado. Sin embargo, fue el grupo de Matteoni, en su serie de referencia publicada en 1999⁷⁰, el primero en señalar que la historia natural de la cirrosis grasa podría ser similar a la de otras causas de cirrosis. La mortalidad relacionada con la hepatopatía en pacientes con esteatosis y fibrosis en el momento del diagnóstico fue del 13% tras un seguimiento de 10 años, cifra que no es mejor que la de otras causas de cirrosis en situación compensada, como la alcohólica¹³¹. En un estudio japonés¹³², la relación entre las muertes observadas frente a las esperadas fue superior por cirrosis que por enfermedad cardiovascular entre diabéticos tipo 2. Ratiu et al¹⁰⁷ han demostrado incluso que el hígado graso es un factor de riesgo independiente, pues la mortalidad acumulada a los 30 meses fue 5 a 6 veces más alta en pacientes obesos con cirrosis criptogenética que en otras causas identificadas de cirrosis, como por el virus C.

Así, aunque la mayoría de los pacientes con HGNA sin fibrosis en puentes o cirrosis tienen un riesgo muy bajo de fallecimiento en un seguimiento de 5 a 10 años, aquéllos con formas más avanzadas tienen una mortalidad por causa hepática similar a la de otras causas de cirrosis^{37,61}. No obstante, todas las series citadas son retrospectivas, y de ahí la importante necesidad de estudios prospectivos sobre este aspecto. Tal es el caso del de Hui et al¹⁰⁸ sobre 23 pacientes con cirrosis grasa, que se compararon con una cohorte de 46 con cirrosis por el virus C (no tratada o resistente a tratamiento antiviral), pareada por edad y

sexo, y con un seguimiento medio de 84 meses. La probabilidad de supervivencia libre de morbilidad en pacientes con cirrosis grasa fue del 83, el 77 y el 48% al año, 3 y 10 años, respectivamente, mientras que la probabilidad de supervivencia fue del 95, el 90 y el 84%, respectivamente. Estos valores no difirieron de los obtenidos en pacientes con cirrosis por el virus C.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo llevamos a cabo una revisión sobre el impacto clínico de la HGNA, entendido como la suma de prevalencia y pronóstico. La prevalencia en la población general no es bien conocida pero, por estudios con técnicas de imagen y encuestas epidemiológicas de salud sobre población general, autopsias de accidentados y de acuerdo con la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, podemos establecerla en el 20 y el 2,5% para la esteatosis simple y la EHNA, respectivamente, en países desarrollados y al final del pasado siglo. Ello supone que en España unos 9 millones de individuos serían portadores de esta hepatopatía. Aunque ya hoy día se considera la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente y de cirrosis criptogenética, su diagnóstico va en aumento en paralelo al incremento en la población de otros componentes del síndrome metabólico, en especial de la obesidad. Además, su perfil demográfico se ha ampliado al afectar por igual a ambos sexos y a cualquier grupo de edad.

La historia natural tampoco está suficientemente definida. Si bien la esteatosis simple parece tener una evolución relativamente benigna, la EHNA es una hepatopatía de claro potencial progresivo, con una evolución y mortalidad semejantes a las de otras causas de enfermedad crónica del hígado. La progresividad depende, en particular, del estadio histológico en el momento del diagnóstico, y los factores predictivos de lesión avanzada mejor contrastados son la edad superior a 40 años y la coexistencia de obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2. En términos generales, la esteatosis simple evoluciona a EHNA en el 28% de los casos a los 7 años, mientras que la EHNA lo hace a cirrosis en el 13% a los 5 años y en el 25% a los 10 años. De mayor relevancia es que el 1,7% de los pacientes con esteatosis simple y el 11% de aquéllos con EHNA, esto es, unas 250.000 personas en nuestro país, podrían fallecer por esta hepatopatía durante los próximos 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Sánchez D. Esteatohepatitis no alcohólica. An Med Intern (Madrid). 1989;6:100-3.
2. Moreno Sánchez D, Castellano Tortajada G. El hígado en la obesidad. Gastroenterol Hepatol. 1993;16:550-8.
3. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin (Barc). 2003;120:670-5.
4. Clemente Ricote G, García Monzón C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin (Barc). 2003;121:102-8.
5. Moreno Sánchez D. Patogenia de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. Med Clin (Barc). 2005;124:668-77.

6. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs.* 2003;63:2379-94.
7. Reaven GM. Syndrome X: 10 years after. *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:19-20.
8. Castellano Tortajada G, Moreno Sánchez D. Esteatohepatitis no alcohólica, ¿una nueva entidad? En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, editores. *Controversias en gastroenterología.* Barcelona: Doyma S.A.; 1992;1:103-8.
9. Moreno Sánchez D, Solís Herruzo JA, Vargas Castrillón J, Colina Ruiz-Delgado F, Lizasoain Hernández M. Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio clínicoanalítico de 40 casos. *Med Clin (Barc).* 1987;89:188-93.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
11. 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.* 1990;11:74-80.
12. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-19.
13. Zafrañi ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch.* 2004;444:3-12.
14. Moreno Sánchez D. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc).* 2005;125:108-16.
15. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2000;115:587-97.
16. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med.* 2004;71:657-64.
17. Roth J, Qiang X, Marban SL, Redelt H, Lowell BC. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res.* 2004;12 Suppl 2:88-101.
18. Lonardo A, Bellino M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a «bright» liver echo pattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29:351-6.
19. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1098-105.
20. 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.* 1992;65:774-8.
21. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21:109-13.
22. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 1995;108:1607.
23. Nomomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn.* 1992;27:521-8.
24. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1513-7.
25. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100.
26. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg.* 2002;12:802-4.
27. 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.* 2003;138:1240-4.
28. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg.* 2004;14:54-9.
29. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990;12:1106-10.
30. 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.* 1988;27:142-9.
31. Bellentani S, Saccoccia G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
32. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E462-E8.
33. Hilden M, Christoffersen P, Juhle E, Dalgaard JB. Liver histology in a «normal» population examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12:593-7.
34. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med.* 1982;53:14-8.
35. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3010-4.
36. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology.* 2001;120 Suppl 1: A65.
37. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;122:1649-57.
38. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA.* 2003;289:3000-4.
39. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960-7.
40. De Ledinghen V, Combes M, Trouette H, Winnock M, Amouretti M, De Mascarel A, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:879-83.
41. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664-9.
42. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology.* 2000;32:689-92.
43. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:292-8.
44. Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by posttransplant liver biopsy. *Transplant Proc.* 2004;36:2334-7.
45. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology.* 2003;124:71-9.
46. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della TE, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137:1-10.
47. Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology.* 2003;124:248-50.
48. Viral hepatitis. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics [consultado 07/11/2002]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/viralhep.pdf>
49. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
50. 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.* 1998;22:39-47.
51. Silverman JF, O'Brien KI, Long S, Legett N, Khozonie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol.* 1990;84:1349-55.

52. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21:518-24.
53. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis.* 1970;3:371-407.
54. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1087-93.
55. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000;404:635-43.
56. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care.* 2001;24:1936-40.
57. Flegal KM. Trends in body weight and overweight in the U.S. population. *Nutr Rev.* 1996;54:S97-S100.
58. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trend in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-7.
59. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Prev Med.* 2004;39:197-206.
60. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemic of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001;286:1195-200.
61. Sanyal AJ. AGA technical review of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
62. Weiss R, Dziura J, Burgett TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
63. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004;8:549-58.
64. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:650-4.
65. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology.* 1988;95:1056-62.
66. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20:594-8.
67. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci.* 1996;41:172-9.
68. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30:1356-62.
69. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono O, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol.* 2000;33:716-24.
70. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413-9.
71. Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, Noguchi S, Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2002;24:429-38.
72. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107:1103-9.
73. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology.* 1995;22:1714-9.
74. Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2002;36:412A.
75. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology.* 2002;36:142-9.
76. Sinha R, Fiesch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:1756.
77. Baldridge AD, Pérez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127:700-4.
78. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:48-53.
79. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
80. Kemmer NM, McKinney KH, Xiao SY, Singh H, Murray R, Abdo B, et al. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2001;120:A117.
81. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
82. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespenheide EE. Is NASH underdiagnosed among African-Americans? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1496-500.
83. Lee JH, Doe J. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:935-40.
84. Trevisan R. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl:2-5.
85. Strubin VMD, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med.* 2000;108:9-13.
86. 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.* 2001;96:2957-61.
87. Bataller R. Los polimorfismos genéticos y las enfermedades del hígado. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:307-9.
88. Ratziu V, Giralt P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000;118:1117-23.
89. Moreno Sánchez D, Casís Herce B, Martín Algíbez A, Nevaldo Santos M, Colina Ruiz-Delgado F, Galvao Filho O, et al. Steatohepatitis no alcohólica. Evolución clínica e histológica a medio plazo de diez pacientes. *Med Clin (Barc).* 1991;96:733-6.
90. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi PH. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical histopathologic study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2042-7.
91. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology.* 2004;40:820-6.
92. Hui AY, Wong VWS, Chan HLY, Liew CT, Chan JLY, Chan FKL, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:407-13.
93. Nagore N, Scheuer PJ. The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol.* 1988;156:155-60.
94. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol.* 2002;55:689-92.
95. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53:750-5.
96. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Schiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transp.* 2001;7:363-73.
97. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224-9.
98. Drenick EJ, Simmons F, Murphy J. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small bowel bypass. *N Engl J Med.* 1970;282:829-34.
99. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-6.
100. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:97-140.

101. Bugianesi F, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
102. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:154-60.
103. Ong JP, Younossi ZM. Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology*. 2002;123:375-8.
104. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakamura Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int*. 2001;51:127-31.
105. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002;36:1349-54.
106. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transp*. 2004;10 (2 Suppl 1):69-73.
107. Ratziu V, Bonhay L, DiMartino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Taninturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:1485-93.
108. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:420-7.
109. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*. 2004;127 (5 Suppl 1):27-34.
110. McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, editors. *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: Ars Médica; 2003. p. 219-25.
111. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease - a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004;41:751-7.
112. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;41:943-9.
113. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:262-5.
114. Nanji AA, French SW, Freeman JB. Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme*. 1986;36:266-9.
115. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2448-55.
116. Valenti L, Dongiovanni P, Fracanzani AL, Santorelli G, Fatta E, Bertelli C, et al. Increased susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in heterozygotes for the mutation responsible for hereditary hemochromatosis. *Dig Liver Dis*. 2003;35: 172-8.
117. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004;39:179-87.
118. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. 1998;114:311-8.
119. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999;30:847-50.
120. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:421-9.
121. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetriss N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome. Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367-72.
122. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M. Estudio de pacientes remitidos por elevación de la ferritina y/o saturación de la transferrina: importancia del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:508-14.
123. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117:1155-63.
124. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:18-25.
125. Solís Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Hierro, virus C y esteatosis hepática. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:809-17.
126. Laine F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillermo 'h A, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology*. 2004;39:1639-46.
127. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127: 1704-13.
128. Klain J, Fraser D, Goldstein J, Peiser J, Avinoah E, Ovnat A, et al. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology*. 1989;10:873-6.
129. Hilden M, Juhl E, Thomen AC, Christoffersen P. Fatty liver persisting for up to 33 years. *Acta Med Scand*. 1973;194:485-9.
130. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*. 1979;67:811-6.
131. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
132. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Prac*. 1989;7 Suppl:33-40.