

ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Algunas consideraciones diagnósticas

Dra. Marila Suárez González¹, Dr. Victor Manuel López Mejía², Dr. Jesus Manuel Eirin Rey¹,
Dra. Esther Lidia González González², Dr. Yosvany Medina Garrido², Dra. Sarah Esther Díaz Oliva²

¹Hospital General “Daniel Codorníu Pruna”, Placetas, Villa Clara, Cuba

²Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: el hígado graso no alcohólico es la tercera causa de hepatopatías crónicas en el mundo y se asocia a la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia, entre otras. **Objetivo:** describir algunos aspectos clínicos, bioquímicos, ecográficos e histológicos en un grupo de pacientes con enfermedad hepática por depósito graso no alcohólico. **Método:** se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal desde septiembre de 2014 a febrero de 2016, la muestra fue de 41 pacientes a los que se les realizó una evaluación analítica y se precisaron y se compararon los hallazgos histológicos y de ultrasonido hepático. **Resultados:** el sexo más afectado fue el femenino (33, 80,5%); los parámetros bioquímicos que más se alteraron fueron la alaninoaminotransferasa (34, 82,9%) y la glicemia (33, 80,5%); 20 de 26 enfermos de más de 45 años presentaron esteatohepatitis con fibrosis y 22 del total esteatosis severa según ultrasonografía (53,6%). **Conclusiones:** predominó el sexo femenino y la edad mayor de 45 años, la alaninoaminotransferasa y la glicemia fueron los parámetros bioquímicos que mostraron mayor elevación, el hallazgo ecográfico más relevante fue la esteatosis hepática severa y la existencia de esteatohepatitis con fibrosis prevaleció desde el punto de vista anatomopatológico.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico; diagnóstico

ABSTRACT

Introduction: non-alcoholic fatty liver is the third cause of chronic liver disease in the world and is associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and hyperlipidemia, among others. **Objective:** to describe some clinical, biochemical, echographic and histological aspects in a group of patients with liver disease by non-alcoholic fat deposition. **Method:** a descriptive cross-sectional study was carried out from September 2014 to February 2016, the sample was 41 patients who underwent an analytical evaluation and the histological and hepatic ultrasound findings were compared. **Results:** the sex most affected was female (33, 80,5%); the most altered biochemical parameters were alaninoaminotransferase (34, 82,9%) and glycemia (33, 80,5%); 20 of 26 patients older than 45 years presented steatohepatitis with fibrosis and 22 of the total severe steatosis according to ultrasonography (53,6%). **Conclusions:** female gender and age over 45 years predominated, the alaninoaminotransferase and the glycemia were the biochemical parameters that showed the highest elevation, the most relevant ultrasonographic finding was the severe hepatic steatosis and the existence of steatohepatitis with fibrosis prevailed since the anatomopathological point of view.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; diagnosis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es diagnosticada cada vez con mayor frecuencia y puede conducir al fallo hepático.

Su prevalencia no está bien establecida y es desconocida en la mayoría de los países, incluida Cuba. Su escasa expresividad clínica, la ausencia de una metodología de pesquiasje bien diseñada y la diversidad de criterios diagnósticos utilizados han conducido a su infra diagnóstico. A nivel mundial su prevalencia se estima en 5,1 por 100 000 habitantes y su incidencia en aproximadamente de uno por 100 000 habitantes por año. Se encuentra con una proporción de 1:10-15 con respecto a la hepatitis alcohólica.¹

Actualmente se reconoce la EHGNA como la tercera causa de hepatopatías crónicas en el mundo, solo precedida por la hepatopatía alcohólica y la hepatitis por virus C. El 23% de la población mundial la padece y en grupos de alto riesgo (diabéticos y obesos, o ambos) puede ser de hasta un 70 a un 86%; del uno al 3% padece de esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad que se caracteriza por ser lenta pero progresiva en su evolución, en la que alcanza formas avanzadas de daño hepático hasta un 30% de los casos en un período de 20 a 30 años.² La prevalencia real de la enfermedad en Cuba permanece aún desconocida debido a que la mayoría de los datos del diagnóstico de la enfermedad provienen de estudios postmortem o fueron realizados en la población general mediante procedimientos diagnósticos no invasivos. En un estudio realizado en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" se encontró que el 36% de las biopsias correspondían con el diagnóstico de hígado graso no alcohólico.³

Los mecanismos patogénicos exactos de la EHGNA no son aún completamente conocidos. No se ha documentado con certeza por qué una simple esteatosis se desarrolla en algunos pacientes con una evolución más lenta que una esteatohepatitis en largos períodos de tiempo, mientras que en otros se presenta con una evolución más rápida de la lesión hepática y progresa a estadios más avanzados hasta la cirrosis. Su progresión lesional es muy variable, además, no se cuenta en la actualidad con marcadores inequívocos que reflejen su evolución. Lo cierto es que existe un limitado conocimiento de la historia natural debido a la ausencia de estudios de seguimiento prospectivos clínicos e histológicos a largo plazo. Entre las hipótesis que tratan de explicar la patogenia de la EHGNA se encuentran la teoría de los dos golpes, la variabilidad genética, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la insulinoresistencia. En la fisiopatología de la enfermedad se reconocen una serie de condiciones asociadas (factores de riesgo) que favorecen la aparición de la EHGNA por mecanismos aún no totalmente aclarados. Entre ellas figuran, con mayor frecuencia, la obesidad (69-100%), el sexo femenino (65-83%), la diabetes mellitus tipo 2 (36-75%) y la hiperlipemia (20-81%). La coincidencia de más de un factor de riesgo parece tener un efecto acumulativo y aumenta la gravedad de la EHGNA, hecho especialmente frecuente en el caso de la diabetes y la obesidad.⁴ En la práctica clínica el diagnóstico de EHGNA puede sospecharse por la suma de factores y marcadores de riesgo teniendo los elementos clínicos, imagenológicos y las pruebas de función hepática con el índice aspartatoaminotransferasa/ alaninoaminotransferasa (AST/ALT). La biopsia hepática es el único examen que permite el diagnóstico más preciso de

EHGNA, pero es impracticable de rutina; no hay otro examen cuyo resultado pueda ser homologable al de la biopsia.⁵

Esta investigación describe algunos aspectos bioquímicos, ecográficos e histológicos en un grupo de pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica atendidos en la Consulta de Hepatología del Hospital "Arnaldo Milián Castro".

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal con un universo de estudio formado por los pacientes mayores de 18 años que acudieron a la Consulta de Hepatología del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante el período de septiembre de 2014 a febrero de 2016 referidos por las Consultas de Gastroenterología de las áreas de salud de la provincia o por Especialistas en Medicina Interna con hallazgo ecográfico sugestivo de esteatosis hepática y presencia de manifestaciones digestivas (o ambos). El estudio se realizó en dos etapas.

En la primera etapa se les solicitó su consentimiento para la investigación y una vez obtenido se les realizó un interrogatorio con el objetivo de precisar la existencia o no de algunas de las condiciones que constituían criterios de exclusión como hepatopatías crónicas previas conocidas, infección por virus B y C (o ambos) conocida, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida, uso de medicamentos hepatotóxicos al menos seis meses antes del estudio, antecedentes de nutrición parenteral total, antecedentes de intervención quirúrgica bariátrica o derivaciones biliopancreáticas, embarazo o lactancia materna actuales, ingestión de alcohol de más de 20 gramos por día en mujeres y de más de 30 gramos por día en hombres (cantidad referida por el paciente o por los acompañantes). A los que no presentaron algunas de estas condiciones se les realizó ecografía abdominal, ya fuera de forma confirmatoria, en caso de poseer una previa, o de primera intención, en caso de no poseerla. En aquellos pacientes en los que se corroboró aumento de la ecogenicidad de la glándula hepática se procedió a indicar exámenes para comprobar la ausencia de infección por virus B y C (o ambos) de la hepatitis y el VIH así como para apoyar, con algunos elementos adicionales, el diagnóstico de alcoholismo, como el índice AST/ALT (valores mayores de dos son altamente sugestivos de alcoholismo) y la gammaglutamiltranspeptidasa.

Se estudiaron las variables sexo, edad y analítica sanguínea: alaninoaminotransferasa (ALT): valor normal hasta 49 unidades por litro (U/L), aspartatoaminotransferasa (AST): valor normal hasta 46U/L, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT): valor normal en hombres de 10 a 45U/L y en mujeres de cinco a 32U/L; fosfatasa alcalina (FA): valor normal de 100 a 290U/L; bilirrubina total (BT): valor normal hasta 17 milimoles por litro (mmol/L); colesterol: valor normal de 3,87 a 6,71mmol/L; triglicéridos: valores normales: hombres: de 0,68 a 1,88mmol/L, mujeres: de 0,46 a 1,60mmol/L; glicemia: valor normal de 4,2 a 6,11mmol/L; tiempo de protrombina: normal tres segundos más o menos respecto al control.

Estas determinaciones se realizaron por métodos enzimáticos cinéticos y punto final en el autoanalizador químico HITACHI 902 del laboratorio del Hospital

"Arnaldo Milián Castro", excepto el tiempo de protrombina, que se determinó por método cuantitativo. Se consideraron alteradas las pruebas en las que los valores superaron el intervalo anteriormente descrito.

Los que no fueron excluidos pasaron a la segunda etapa y se completó el estudio con otras determinaciones clínicas e histológicas.

Se estudiaron además otras variables como los hallazgos ecográficos, en los que se tuvieron en cuenta tres categorías diagnósticas (esteatosis leve, moderada y severa) y los hallazgos histológicos: se practicó laparoscopia con biopsia hepática dirigida siguiendo la técnica de la Escuela Cubana de endoscopia digestiva y se consideraron las categorías diagnósticas según la clasificación anatomopatológica de la enfermedad hepática por depósito de grasa de Matteoni:⁴ (esteatosis simple, esteatohepatitis sin fibrosis y esteatohepatitis con fibrosis).

Todos los resultados fueron incluidos en un modelo de vaciamiento de datos que se creó al efecto. Los datos recolectados fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS-PC, versión 11.0 para Windows.

Se aplicaron pruebas estadísticas basadas en la distribución chi-cuadrado para la comparación de por cientos y la identificación de asociaciones significativas entre las variables.

RESULTADOS

En relación con la distribución por sexo se observó un predominio del femenino (33, 80,5%) frente al masculino (ocho, 19,5%), para una proporción de aproximadamente cuatro mujeres por cada hombre; el por ciento de mujeres es estadísticamente muy significativo, mayor que el de hombres ($X^2=15,24$; $p=0,000$). Con respecto a la edad el mayor número corresponde a pacientes con 45 años o más (63,4%) -tabla 1-.

Tabla 1. Distribución de pacientes con EHGNA según la edad y el sexo

Edad (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
<45	3	7,30	12	29,3	15	36,6
45 o más	5	12,2	21	51,2	26	63,4
Total	8	19,5	33	80,5	41	100

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

La tabla 2 muestra el resultado de la analítica indicada y destaca la ALT como el parámetro bioquímico, en cuanto a función hepática, que más se alteró pues resultó elevada en 34 pacientes (82,9%), seguida por la glicemia (33, 80,5%) y el lípidograma (31, 75,6%).

En cuanto a la relación entre el diagnóstico histológico y la edad se muestra que de los 26 enfermos de 45 y más años 20 presentaban estadios avanzados de la enfermedad (esteatohepatitis con fibrosis) y solo seis esteatosis simple. Entre los menores de 45 años nueve pacientes presentaron esteatohepatitis con fibrosis, mientras que el resto se distribuyó de forma igual en los otros dos tipos histológicos (tabla 3).

Tabla 2. Comportamiento de los parámetros bioquímicos en los pacientes estudiados

Parámetros	Resultado			
	Alterado		Normal	
	No.	%	No.	%
ALT	34	82,9	7	17,1
Glicemia	33	80,5	8	19,5
Lipidograma	31	75,6	10	24,4
AST	18	43,9	23	56,1
Fosfatasa alcalina	15	36,6	26	63,4
GGT	13	31,7	28	68,3
Bilirrubina total	7	17,1	34	82,9
Tiempo de protrombina	7	17,1	34	82,9
Índice AST/ALT	2	4,80	39	95,2

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

Tabla 3. Diagnóstico histológico por biopsia hepática según la edad del paciente

Diagnóstico	Edad (años)				Total	
	< 45		≥ 45			
	No.	%	No.	%	No.	%
Esteatosis hepática	3	7,30	6	14,6	9	21,9
Esteatohepatitis sin fibrosis	3	7,30	0	0,00	3	7,30
Esteatohepatitis con fibrosis	9	22,0	20	48,8	29	70,8
Total	15	36,6	26	63,4	41	100

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

En la tabla 4 los hallazgos ecográficos muestran un predominio de la esteatosis severa (22, 53,6%) seguido por el patrón de esteatosis moderada (41,5%) y, por último, un pobre patrón de esteatosis leve (4,9%).

Tabla 4. Diagnostico histológico por biopsia hepática según el grado de infiltración grasa por ecografía

Diagnóstico	Infiltración de grasa						Total	
	Leve		Moderada		Severa			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Esteatosis hepática	0	0,0	3	7,30	6	14,6	9	21,9
Esteatohepatitis sin fibrosis	0	0,0	1	2,50	2	4,90	3	7,30
Esteatohepatitis con fibrosis	2	4,9	13	31,7	14	34,1	29	70,8
Total	2	4,9	17	41,5	22	53,6	41	100

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

DISCUSIÓN

Estos resultados coinciden con los obtenidos en las investigaciones iniciales sobre la enfermedad en las que se describía el clásico perfil de una mujer obesa con otras condiciones metabólicas asociadas o no.⁶ Similares resultados alcanzaron Roesch y colaboradores⁷ que plantearon en su estudio sobre la enfermedad que el sexo femenino es el más afectado (73,58%) y asociaron esta diferencia con algunas condiciones conocidas propias del sexo femenino como la vida sedentaria, la obesidad (especialmente en el abdomen) y el llamado síndrome del ovario poliquístico; no obstante, este criterio se ha modificado, clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas. En las series más recientes se ha observado

un nuevo perfil de la EHGNA: el diagnóstico se realiza a una edad más temprana, la frecuencia en varones es mayor (53%) y la mayoría de los pacientes no son diabéticos ni obesos; la relación entre los sexos es de 1:1. Louvet A, Teixeira-Clerc F⁸ observaron un franco predominio de esta enfermedad en los hombres.

Esta variación de resultados de la variable género probablemente refleja la distinta susceptibilidad genética al desarrollo de adiposidad visceral pues, al parecer, los estrógenos protegen frente a la esteatosis y los andrógenos predisponen a ella; existe una tendencia actual a no incluir el sexo entre los factores de riesgo epidemiológicos.

El predominio del grupo de edad de 45 y más años pudiera estar influido por el hecho de que en este período de la vida se produce un rápido desequilibrio endocrinometabólico consecuente con la gran producción de diferentes hormonas, algunas con acción antiinsulínica y aparece la insulinoresistencia con la hiperinsulinemia compensadora, lo que favorece el aumento de peso y la producción de triglicéridos.⁹

Chatti Dey y colaboradores¹⁰ obtuvieron resultados similares al observar una fuerte prevalencia de mujeres afectadas entre 40 y 60 años y que la obesidad y la diabetes mellitas son los desórdenes metabólicos dominantes. Crespo¹¹ refiere que la edad real de inicio de la enfermedad permanece aún desconocida, lo que se relaciona fundamentalmente con su naturaleza silente y la ausencia de grandes estudios prospectivos.

La analítica coincide con otras investigaciones en relación a que la alteración bioquímica más frecuente en la EHGNA, y a menudo la única, es la elevación de las aminotransferasas y, específicamente, la ALT, con aumentos leves a moderados, generalmente sin sobrepasar dos a tres veces su límite superior normal.¹²

Se ha considerado que los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones tales como un aumento de las aminotransferasas (dos o tres veces su límite superior normal); el mayor aumento es el de la ALT. Con menor frecuencia existe una elevación de la fosfatasa alcalina y de la GGT.¹³

La EHGNA es la causa habitual de una elevación asintomática de la aminotransferasa en cerca del 90% de los casos una vez descartadas otras causas de enfermedad hepática como la infección por el virus B o C y la sobrecarga de hierro, entre otras. La EHGNA es causa frecuente de anomalías de la analítica sanguínea entre adultos en los Estados Unidos y en donantes hepáticos voluntarios.¹⁴

Dentro de los parámetros bioquímicos predominantemente alterados en este estudio se encuentra la glicemia (80,5%) y el lípidograma (75,6%), resultados que coinciden con la bibliografía consultada en la que se plantea que la hiperglicemia y la hiperlipidemia, fundamentalmente la hipertrigliceridemia, son hallazgos frecuentes en los pacientes con EHGNA, asociados generalmente en el curso de un síndrome metabólico, lo que también fue corroborado en este estudio.¹⁵

La AST se encontró alterada en el 43,9% de los pacientes, este resultado puede deberse a que la AST presenta mayor localización microsomal que la ALT, por lo que valores superiores de la primera pueden reflejar mayor daño hepático y

fibrosis avanzada. Así, el índice AST/ALT se invierte, con valores superiores a la unidad.

En cuanto a la histología y su relación con la edad los resultados coinciden con los obtenidos en un estudio realizado en Cuba, en el Instituto de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", en el que se observó que el 52% de los sujetos mayores de 45 años mostraron las formas evolutivas histológicas más severas.³ De hecho la edad (>45 años) se identificó como un factor predictivo de fibrosis, lo que probablemente reflejaba el tiempo de la esteatosis y, por tanto, la susceptibilidad a un segundo impacto responsable de los cambios histológicos irreversibles involucrados en la patogenia de la enfermedad.¹⁶

Similares resultados alcanzó Ratziu V.¹⁷ que observó que solo el 18% de los menores de 45 años presentaban cambios histológicos compatibles con esteatohepatitis con fibrosis; por otra parte, un por ciento superior (50%) de los mayores de 45 años de edad presentaban dichos hallazgos.

Al relacionar el estudio sonográfico con el diagnóstico histológico Caporaso N¹⁸ plantea que la prevalencia de anomalías detectadas en el ultrasonido abdominal en pacientes con EHGNA es del 52,44% y que las pruebas de imagen no distinguen entre esteatosis y esteatohepatitis, únicamente la biopsia hepática proporciona información sobre el estadio exacto y, por tanto, sobre el pronóstico. En un trabajo se mostró que el ultrasonido es una técnica moderadamente efectiva para el diagnóstico de la esteatosis hepática y para la clasificación de la severidad de la enfermedad y se planteó que si se realiza la ultrasonografía abdominal con los cortes estandarizados y se analiza el grado de infiltración grasa según los criterios establecidos se logrará una correlación moderada con el hallazgo histológico. En su estudio el grado considerado severo fue el que reveló una mejor correlación.¹⁹

Una limitación a señalar es que la fibrosis hepática severa es indistinguible de la esteatosis simple por modalidades imagenológicas, por lo que la biopsia hepática es la única manera de hacer la distinción entre las diferentes categorías histopatológicas.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ascha MS, Hanouneh IA, López R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016];51(6):1972-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209604>
2. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016];51(1):121-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19827166>
3. Pérez Lorenzo M, Duarte Castillo N, Montero González T, Franco Estrada S, Winograd Lay R, Brizuela Quintanilla RA. Prevalencia del hígado graso no alcohólico en muestras de biopsias hepáticas. *Rev Cubana Med Milit* [Internet]. 2006 [citado 17 Mar 2016];35(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572006000400006&lng=es&nrm=iso&tIng=es
4. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology*

- [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016]; 51(2): 445-453. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877169>
5. Valenzuela C, Aguirre C, Castillo V, Ronco AM, Llanos M. Participación del sistema endocanabinoide en el desarrollo de obesidad. Rev Méd Chile [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016]; 138(5): 621-629. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000500014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 6. Graham ES, Angel CE, Schwarcz LE, Dunbar PR, Glass M. Detailed characterisation of CB2 receptor protein expression in peripheral blood immune cells from healthy human volunteers using flow cytometry. Int J Immunopathol Pharmacol [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016]; 23(1): 25-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377992>
 7. Méndez-Sánchez N, González V, King-Martínez AC, Sánchez H, Uribe M. Plasma leptin and the cholesterol saturation of bile are correlated in obese women after weight loss. J Nutr [Internet]. 2002 [citado 7 May 2016]; 132(8): 2195-8. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/132/8/2195.full.pdf>
 8. Louvet A, Teixeira-Clerc F, Chobert MN, Deveau V, Pavoine C, Zimmer A, et al. Cannabinoid CB2 receptors protects against alcoholic liver disease by regulating Kupffer cell polarization in mice. Hepatology [Internet]. 2011 [citado 17 Mar 2016]; 54(4): 1217-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735467>
 9. Callén L, Moreno E, Barroso-Chinea P, Moreno-Delgado D, Cortés A, Mallol J, et al. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. J Biol Chem [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 287(25): 20851-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532560>
 10. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? Am J Gastroenterol [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 107(7): 976-978. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764020>
 11. Crespo García J, Arias Loste MT. Esteatohepatitis no alcohólica [Internet]. En: Farreras Valenti P, Rozman C. Farreras-Rozman Medicina Interna. España: Elsevier; 2012. p. 335-340 [citado 17 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965000405>
 12. Tam J, Cinar R, Liu J, Godlewski G, Wesley D, Jourdan T, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. Cell Metab [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 16(2): 167-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841573>
 13. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatology [Internet]. 2010 [citado 17 Mar 2016]; 51(2): 679-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041406>
 14. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 32(10): 1211-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955440>
 15. Yilmaz Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? Semin Liver Dis [Internet]. 2014 [citado 17 Mar 2016]; 32(1): 14-21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/221896525_NAFLD_in_the_Absence_of_Metabolic_Syndrome_Different_Epidemiology_Pathogenetic_Mechanisms_Risk_Factors_for_Disease_Progression
 16. Liechti F, Dufour JF. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: cons. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 36 Suppl 1: S46-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141894>

17. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 36 Suppl 1: S41-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141893>
18. Caporaso N, Morisco F, Camera S, Graziani G, Donnarumma L, Ritieni A. Dietary approach in the prevention and treatment of NAFLD. Front Biosci (Landmark Ed) [Internet]. 2014 [citado 17 Mar 2016]; 17: 2259-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652776>
19. Di Rosa M, Malaguarnera L. Genetic variants in candidate genes influencing NAFLD progression. J Mol Med (Berl) [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 90(2): 105-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894552>
20. Kim MS, Kung S, Grewal T, Roufogalis BD. Methodologies for investigating natural medicines for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2012 [citado 17 Mar 2016]; 13(2): 278-291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470125>

Recibido: 23-9-2016

Aprobado: 6-1-2016

Marila Suárez González. Hospital General "Daniel Codorníu Pruna". 1ra del Sur e/ 3ra y 4ta del Oeste. Placetas, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 52800 Teléfono: (53)42883671 marilas@infomed.sld.cu