

Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática

Palabras clave: Esteatosis, esteatohepatitis, hígado graso, cirrosis, biopsia hepática, enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, obesidad.

Key words: Steatosis, steatohepatitis, fatty liver, cirrhosis, liver biopsy, liver enzyme, aspartate aminotransferase, alanin aminotransferase, obesity.

Recibido: 02/07/2008
Aceptado: 19/09/2008

José Roberto Barba Evia*

* Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25., Mérida, Yucatán.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

José Roberto Barba Evia.
Calle 34 por 41 No. 439. Ex-terrenos «El Fénix».
Col. Industrial. 97150 Mérida, Yucatán, México.
Tel: (01999) 9-22-56-56 ext. 5054 y 5055.
E-mail: jose.barbae@imss.gob.mx

216

Resumen

Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) afecta a una gran proporción de la población. Es una entidad clinicopatológica caracterizada por el desarrollo de cambios histológicos en el hígado que son muy idénticos a aquellos que son inducidos por el consumo excesivo de alcohol, pero en ausencia del consumo de éste. Obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y estrés oxidativo juegan un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. La biopsia hepática permanece como el medio más sensible y específico que provee información pronóstica importante.

Introducción

Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), o esteatosis hepática, es una condición que puede progresar a patología hepática terminal. Una variedad de términos han sido utilizados para describir esta entidad, incluyendo hepatitis grasa, esteatonecrosis, enfermedad de

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease affects a large proportion of the population. Is a clinicopathological entity characterized by the development of histological changes in the liver that are nearly identical to those induced by excessive alcohol intake, but in the absence of intake of this. Obesity, insulin resistance, diabetes and oxidative stress have critical roles in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Liver biopsy remains the most sensitive and specific means of providing important prognostic information.

Laënnec no alcohólica, hepatitis pseudoalcohólica, enfermedad hepática tipo alcohólica y hepatitis diabética. EHGNA es un término clínico utilizado por los anatomopatólogos para describir la condición del parénquima hepático que abarca un amplio espectro de enfermedad que va de la simple acumulación de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis hepática simple o clase I) hasta el

desarrollo de la forma más desarrollada de cirrosis presente en 7-26% de los pacientes con posible progresión a cáncer hepatocelular y muerte, pasando por la esteatosis con inflamación lobulillar (esteatohepatitis o clase 2), esteatosis más degeneración balonizante (clase 3), fibrosis (esteatosis más degeneración balonizante más cuerpos hialinos de Mallory o clase 4) la cual se presenta en 15-50% de los pacientes, apoptosis, necrosis del hepatocito y obliteración de la vena hepática (figura 1). Todas estas alteraciones morfológicas se desarrollan en ausencia de consumo de alcohol o que puede presentarse en individuos sin hábito alcohólico (ingesta < a 200 gramos/semana). La EHGNA es, por lo tanto, la causa más frecuente de anormalidades en las pruebas de función hepática, de cirrosis criptogénica (término que se aplica cuando la causa de la cirrosis no puede ser explicada) y es un hallazgo histológico común en biopsias hepáticas humanas, afectando 10 a 24% de la población general en los Estados Unidos (aproximadamente 30 a 60 millones de americanos son afectados). Esta entidad es bien conocida en el seguimiento del adulto obe-

so desde finales de los años 70 y actualmente se le reconoce como una causa del incremento de la morbimortalidad relacionada con patología hepática. Aunque no es una diferenciación de aceptación unánime, conviene separar EHGNA primaria, esto es, en la que no existen factores etiológicos aparentes de la EHGNA secundaria, en la que sí es posible individualizar un factor causante, como son disturbios en el metabolismo de nutrientes esenciales, y que es afectado por varios factores tales como: hábitos nutricionales incorrectos, embarazo, endo y exotoxinas, drogas, múltiples defectos genéticos, caquexia, o bien después de cirugía de anastomosis ileoyeyunal como parte del tratamiento de la obesidad refractaria. En la práctica clínica, la EHGNA primaria consiste en la acumulación excesiva de triglicéridos en los hepatocitos, y se le considera la manifestación hepática del llamado síndrome X o metabólico, que engloba, al menos, obesidad morbosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. Se trata por lo tanto de un padecimiento de evidente potencial evolutivo y de tendencia creciente.¹⁻²³

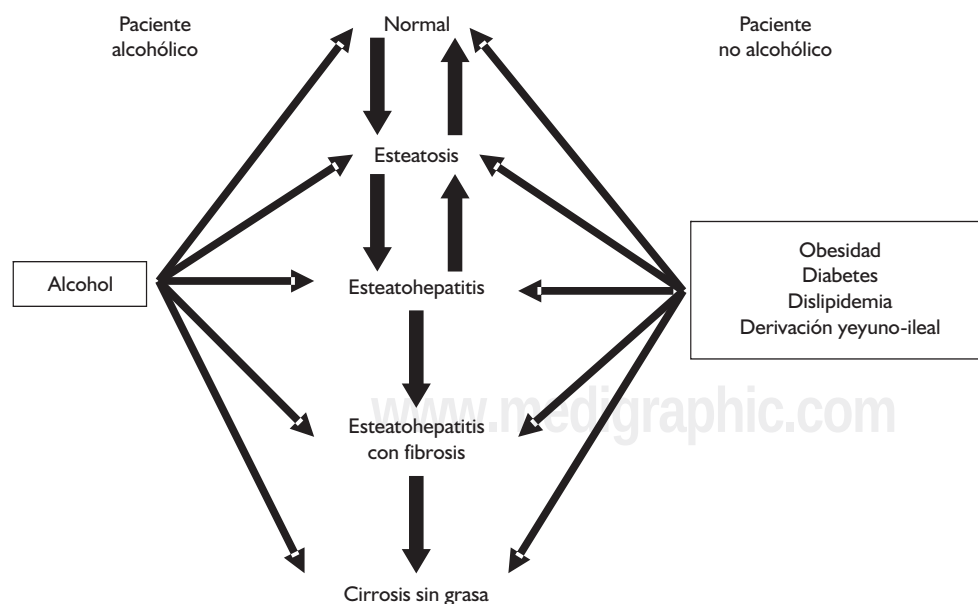


Figura 1. Espectro evolutivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa. Tomado y modificado de: *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (suppl 2): 7-10.

Historia del descubrimiento de la EHGNA

Desde hace varias décadas, se sabe de la asociación entre la esteatosis macrovesicular del hígado con cambios inflamatorios y fibrosis en sujetos obesos. Sin embargo, esta asociación por mucho tiempo fue ignorada como una entidad clínica, hasta que diversos reportes documentaron el desarrollo de falla hepática en algunos pacientes posterior a la cirugía de anastomosis yeyunoileal por obesidad morbosa. En 1980, Ludwig y colaboradores introducen el término «esteatohepatitis no alcohólica» para describir «las formas patológicas y clínicas de enfermedad no alcohólica del hígado asociado con formas patológicas más comúnmente observadas en enfermedad hepática alcohólica».^{12,21,24}

Es durante esta década cuando la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se confirmó como una complicación común en las cirugías de anastomosis yeyunoileal como parte del tratamiento de obesidad morbosa.²⁴

Fisiopatología

No se comprende completamente, pero se sabe que los depósitos de grasa en el hígado (acúmulo de 5 a 10% del peso del órgano) ocurren cuando el grado de lipogénesis es mayor al grado de lipólisis, lo cual puede ser resultado del transporte de ácidos grasos al hígado en mayor cantidad de lo que éste necesita para llevar a cabo la oxidación mitocondrial para producir energía y síntesis de los lípidos y fosfolípidos necesarios. La fisiopatología de la EHGNA se cree involucra dos etapas: la primera se relaciona con obesidad y resistencia a la insulina, causando el desarrollo de esteatosis debido al acúmulo de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos. La enfermedad no progresa a menos que ocurran eventos celulares adicionales, pasando a la segunda etapa que involucra al estrés oxidativo (implicando al factor

de necrosis tumoral alfa, el cual es una citosina inflamatoria, y al citocromo P4502E1 inducido por los triglicéridos almacenados), lo que resulta en la peroxidación lipídica, activando una respuesta inflamatoria (liberación de citoquinas proinflamatorias), muerte celular y fibrosis (fibrogénesis) causando esteatohepatitis.^{1,18,25-28} En la *figura 2* se esquematiza la β -oxidación mitocondrial.

Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna de curso asintomático con mínimas probabilidades de progresar, si no se diagnostica, esta condición puede evolucionar de manera silenciosa; así, por ejemplo, la EHNA tiene potencial de progresión histológica (28% de los pacientes pueden desarrollar secuelas hepáticas severas), caracterizada por la aparición de fibrosis, cirrosis, hipertensión portal, falla hepática terminal y carcinoma hepatocelular. Un posible mecanismo que puede contribuir a la fibrosis hepática es vía angiotensina II, lo que facilita la producción de citoquinas profibrogénicas transformando el factor de crecimiento β I (TGF- β I), lo que contribuye a una estela de activación celular hepática.^{6,19,29-32}

Por otra parte, varios estudios epidemiológicos han implicado a la obesidad como un factor de riesgo independiente para ciertos tumores, como son: cáncer de mama, colon, riñón y adenocarcinoma esofágico. En Estados Unidos el aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular es paralela al de la obesidad. También se asocia con un incremento en los estrógenos circulantes, los cuales son reconocidos como un factor de riesgo para el desarrollo de adenomas hepáticos. Existen estudios que han demostrado que el hepatocarcinoma es una posible complicación de EHNA. La obesidad se asocia a resistencia a la insulina, lo cual es un mitógeno que estimula el crecimiento celular.²⁵

El pronóstico de la enfermedad es incierto, esto debido a que sólo pocos pacientes han tenido seguimiento prospectivo para permitir la descripción de la historia natural de la enfermedad.¹ Kral

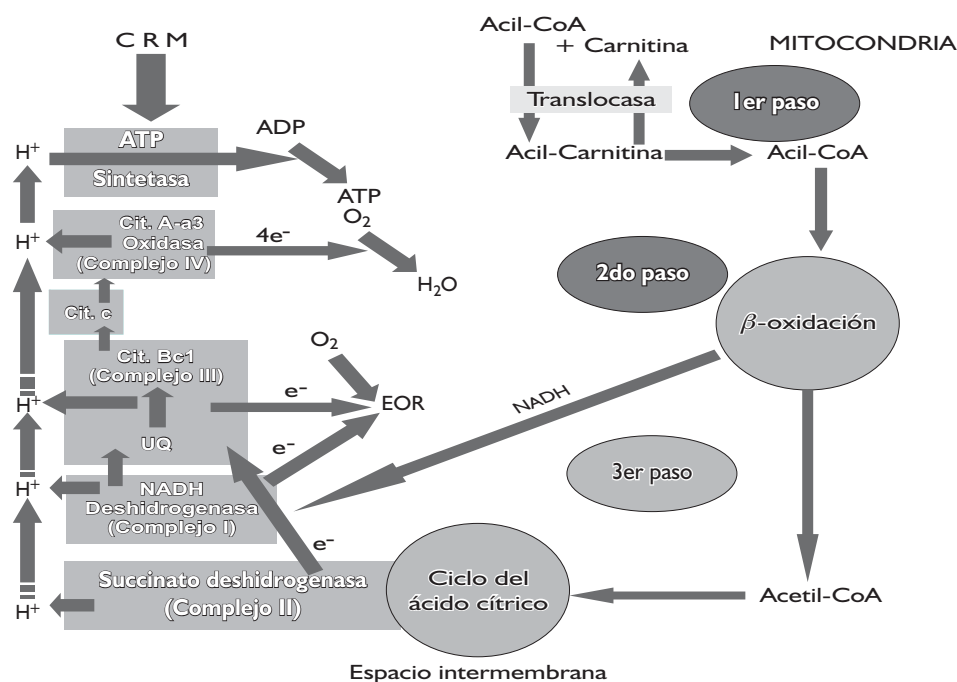


Figura 2. Metabolismo grasa mitocondrial y producción de energía. La β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos involucra tres pasos sucesivos. El primer paso es la entrada de largas cadenas de ácidos grasos libres a la mitocondria. El segundo paso es la β -oxidación sucesiva de los ácidos grasos libres, produciendo la formación de cadenas cortas de acil-CoA y acetil-CoA y la conversión de dinucleótido de adenina nicotinamida oxidada y dinucleótido adenina flavina en NADH y FADH₂. El tercer paso es la reoxidación de NADH y FADH₂ en dinucleótido adenina nicotinamida y dinucleótido adenina flavina, respectivamente, por la cadena respiratoria mitocondrial. Tomado y modificado de: *Hepatology* 2003; 38: 999-1007.

y colaboradores encontraron que la severidad de la esteatosis está relacionada con el grado de obesidad central, siendo una condición más común en el hombre.^{25,29,33}

Factores de riesgo y prevalencia de la enfermedad

Un diagnóstico completo de EHGNA idealmente debe definirse por histología, incluyendo el estado y grado de la enfermedad, así como también su etiología (*cuadro I*).

La obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 150 millones de adultos presentan sobrepeso, de los cuales 15 millones morirán prematuramente debido a en-

fermedades relacionadas a esta causa. En México, existe un promedio global de 38% de sobrepeso (definido como índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m²), y de 21% obesidad (IMC > 35 kg/m²). La prevalencia de sobrepeso es mayor en hombres (41.1%) que en mujeres (35.6%), mientras que la prevalencia de obesidad es inversa, mayor en mujeres (21.5%) que en hombres (14.9%).^{12,25}

La OMS considera: obesidad (relacionada con EHGNA en 69-100%), sobrepeso, pérdida de peso rápido, uso de dextrosa intravenosa en la última semana de gestación, diabetes tipo 2 (hiperglicemia relacionada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en 34 a 75%), hiperlipidemia o hipercolesterolemia o ambas (20 a 81%), así como el síndrome metabólico como condiciones de ries-

Cuadro I. Nomenclatura de los desórdenes grasos del hígado. Índice de actividad histológica de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Nomenclatura histológica.

1. Hígado graso (grado)

2. Esteatohepatitis

A. Grado:

a. Esteatosis macrovesicular

Grado 0: No

Grado 1: <33%

Grado 2: 33-66%

Grado 3: >66%

b. Actividad necroinflamatoria.

Grado 1 (leve): Esteatosis <66%, algunos hepatocitos balonizados (zona 3), escasos neutrófilos + linfocitos (zona 3), inflamación portal mínima o inexistente.

Grado 2 (moderada): Esteatosis, abundantes hepatocitos balonizados (zona 3), numerosos neutrófilos (zona 3), inflamación portal.

B. Estadio:

0. Sin fibrosis

1. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3)

2. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3) y fibrosis portal o periportal

3. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3), fibrosis portal y fibrosis en puentes focal o extensa

4. Cirrosis

Tomado y modificado de: *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725 y *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (suppl 2): 7-10.

go que coexisten frecuentemente y se asocian con EHGNA. La prevalencia reportada de obesidad en diversas series de pacientes con EHGNA varía de 30 a 100%, la de diabetes tipo 2 de 10 a 75%, y la de hiperlipidemia de 20 a 92%.^{7,10,12,25,29}

Historia familiar de esteatohepatitis o cirrosis criptogénica constituye otro factor de riesgo.^{7,17,34}

La prevalencia exacta de EHGNA en la población general es desconocida (se ha estipulado que afecta de 10 a 24% de la población general, principalmente a mujeres y, aunque ha sido reportado en personas en la segunda década de la vida, la mayor parte de los casos ocurren en personas entre la quinta y sexta década de la vida), la cual se incrementa en grupos de alto riesgo, alcanzando valores de entre 70 y 86% en pacientes obesos y/o diabéticos. Sin embargo, se trata de un desorden común con amplia distribución mundial, la cual se incrementa a la par del aumento del peso corporal (de 57.5 a 74% en personas obesas). Wanless & Lentz su-

gieren una prevalencia de 2.4% en individuos delgados y 18.5% en aquellos que son obesos. Dos tercios de los pacientes con IMC > 30 kg/m², y en 90% de los pacientes con IMC > 39 kg/m², presentan esteatosis. Este padecimiento, en la población general, se considera como un padecimiento exclusivo del adulto; sin embargo, la prevalencia estimada de este desorden se ha incrementado marcadamente en todos los segmentos de la población, extendiéndose actualmente a la población infantil, la cual se ve afectada debido a la elevada prevalencia de sobrepeso (26.3%), obesidad (13.9%) y diabetes tipo 2, lo que probablemente convertirá a la EHGNA en la causa más común de enfermedad hepática crónica infantil, ya que actualmente presenta una prevalencia de 22.5 a 52.8% en niños obesos.^{2,3,5,7,25,35-37} La EHNA es un desorden hepático común con amplia distribución mundial.^{19,21}

La progresión de la EHGNA a cirrosis y enfermedad hepática terminal puede diferir significati-

vamente entre los grupos étnicos. En hispanos es más frecuente esta progresión que en caucásicos y negros.²

En México, en el año 2000, la cirrosis hepática se constituyó como la cuarta causa de muerte, la segunda causa en personas de 35 a 55 años de edad, mientras que la cirrosis criptogénica comprendió la tercera causa de cirrosis; la cual en la actualidad se le ha vinculado estrechamente con la esteatosis hepática. Se ha mencionado a la edad como un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis en estos pacientes, siendo más común a partir de los 45 años. En una revisión de 10 años realizada en el Instituto Nacional de la Nutrición, se demostró que 0.5% de las biopsias de hígado correspondieron a esteatohepatitis no alcohólica.^{16,25}

Se ha sugerido que la heterocigosidad para el gen de hemocromatosis puede incrementar el riesgo de EHGA. En el *cuadro II* se enlistan las condiciones que se asocian con esteatohepatitis⁷.

Formas morfológicas

Desde el punto de vista morfológico es posible distinguir dos formas de esteatosis: macro y microvesicular.⁴

La esteatosis macrovesicular es una de las anomalías metabólicas reversible más comunes del hígado y, por lo tanto, es una condición benigna. La acumulación de lípidos neutros en el citoplasma de los hepatocitos como en las células de Kupffer forma vesículas lipídicas que desplazan el núcleo celular a la periferia, dando lugar a la formación de las células en anillo. La acumulación de gran cantidad de grasa puede provocar la ruptura de la membrana celular con la formación de quistes de lípidos, los cuales, por compresión de las vías biliares, pueden dañar el flujo biliar causando colestasis.^{4,26}

La esteatosis microvesicular es menos frecuente y es una condición característicamente aguda. La deficiencia de enzimas (acilcoenzima A oxidasa) para la β -oxidación peroxisomal ha

Cuadro II. Condiciones asociadas con esteatosis hepática y esteatohepatitis.

1. Alcoholismo.
2. Resistencia a la insulina
 - a. Síndrome X (síndrome metabólico)
 - i. Obesidad
 - ii. Diabetes tipo 2
 - iii. Hipertrigliceridemia
 - iv. Hipertensión
 - b. Lipoatrofia
 - c. Síndrome de Mauriac
3. Desórdenes en el metabolismo
 - a. Abetalipoproteinemia
 - b. Lipodistrofia
 - c. Dislipidemia
 - d. Hipobetalipoproteinemia
 - e. Enfermedad de Andersen
 - f. Síndrome Weber-Christian
 - g. Enfermedad de Christian-Weber (paniculitis no supurativa)
 - h. Enfermedad de Wolman
 - i. Esteatosis gravídica
4. Causas nutricionales
 - Nutrición parenteral total
 - Malnutrición calórica-proteica
5. Pérdida severa de peso
 - a. Anastomosis (bypass) yeyunoileal
 - b. Gastroplastia.
 - c. Inanición severa
6. Drogas
 - a. Amiodarona
 - b. Ácido acetil-salicílico
 - c. Ácido valproico
 - d. Bloqueadores de los canales de calcio
 - e. Cocaína
 - f. Diltiazem
 - g. Estrógenos
 - h. Glucocorticoides
 - i. Metotrexate
 - j. Tamoxifeno
 - k. Terapia antirretroviral de alta actividad
 - l. Estrógenos sintéticos
 - m. Tetraciclina
7. Misceláneas
 - a. Colitis ulcerosa
 - b. Infección por VIH
 - c. Síndrome de Reye
 - d. Bulimia
 - e. Resección extensa de intestino delgado
 - f. Diverticulosis yeyunal
 - g. Lipodistrofia parcial
 - h. Abetalipoproteinemia
8. Exposición tóxica
 - a. Ambiental
 - b. Lugar de trabajo
 - c. Sustancias hepatotóxicas (fósforo, hongos, solventes orgánicos)

sido reconocida como una causa importante de este tipo de esteatosis. Ésta involucra la formación de microvacuolas llenas de lípidos en el citoplasma del hepatocito, sin causar desplazamiento del núcleo celular hacia la periferia. Este tipo de esteatosis se relaciona con pobre pronóstico, ya que puede progresar rápidamente, provocando lesiones inflamatorias (esteatohepatitis) y degenerativas, resultando en cirrosis e insuficiencia hepática.^{4,25,26}

Los pacientes con esteatohepatitis presentan lesiones mitocondriales ultraestructurales.²⁰ Un estudio realizado con base en el análisis de biopsias hepáticas en pacientes obesos demostró una prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis aproximada de 75, 20 y 2%, respectivamente.²⁵

Recientemente se ha reportado que la EHGNA presenta cuatro formas histológicas diferentes: tipo 1, en la cual sólo se encuentra grasa; tipo 2 presenta grasa más inflamación no específica; tipo 3, grasa más inflamación balonzante; y tipo 4, grasa más fibrosis. Esta clasificación es clínicamente importante, ya que los tipos 3 y 4 son reconocidos como una enfermedad potencialmente progresiva que puede causar cirrosis y muerte relacionada a hepatopatía.^{16,25}

Historia natural

Los pacientes con esteatosis hepática o con inflamación no específica parecen tener un curso benigno; 27% de los pacientes con EHNA tienen progresión a fibrosis y 19% adicional progresa a cirrosis.²⁵ En la *figura 3* se esquematiza la historia natural de la EHGNA.

Manifestaciones clínicas

Muchos de los pacientes de EHGNA no presentan signos y síntomas de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico; sin embargo, muchos otros refieren fatiga o ictericia y sensación de plenitud abdominal o malestar en el cuadrante

- Ácidos grasos libres
- Factor de necrosis tumoral alfa
- Otros mediadores peptídicos
- Predisposición genética

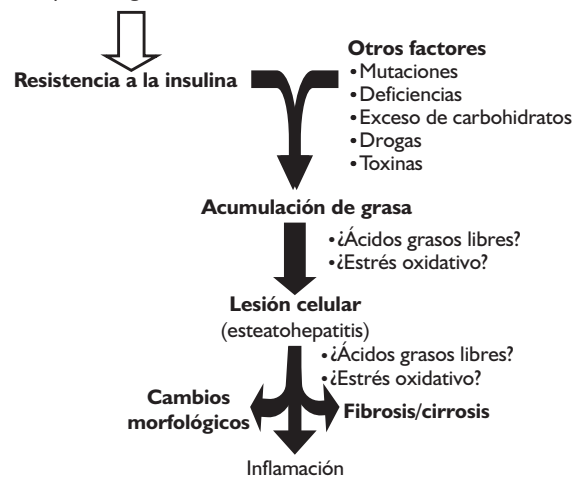


Figura 3. Modelo que demuestra el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Tomado y modificado de: *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.

superior derecho del abdomen. La hepatomegalia es el único hallazgo físico en muchos de los pacientes. Acantosis nigrans (pigmentación café-negro de aspecto aterciopelado encontrado en la piel de los pliegues y axilas) puede ser encontrado hasta en 50% de los niños con EHGNA. Hallazgos de enfermedad hepática crónica y disminución del número de plaquetas sugieren enfermedad avanzada cuando la cirrosis ya está presente.^{3,7,38} La EHNA es la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis.¹⁹

Diagnóstico

El pronóstico y manejo de la enfermedad hepática crónica depende directamente del grado de la fibrosis hepática. Además se requiere una combinación de pruebas invasivas y no invasivas. Esta entidad es usualmente sospechada en personas que presentan elevación asintomática de los ni-

Cuadro III. Diagnóstico diferencial de niveles elevados de transaminasas hepáticas.

Diagnóstico	¿Presen- cia de esteatosis?	¿Abuso de alcohol?	Antecedentes	Hallazgos físicos	Hallazgos de laboratorio
Hígado graso	Sí	No	Diabetes tipo 2, incremento del índice de masa corporal, hiperlipidemia	Obesidad, a menudo asintomático	Bilirrubina total normal, albúmina normal, AST/ALT usualmente < 1:1
Alcohol	Sí	Sí	Ingesta de alcohol >20 a 30 g por día.	Hepatomegalia	Gammaglutamiltransferasa usualmente 2 veces de lo normal, niveles de transaminasas usualmente <300 U/L AST/ALT > 1:1
Autoinmune	No	No*	Diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, colitis ulcerativa, vasculitis, enfermedad de Sjögren	Incidencia mayor en mujeres (4:1)	Hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares positivos, factor Rh, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos microsomaes antihígado y riñón, y anticuerpos contra antígenos solubles de hígado.
Hepatitis viral	No**	No*	Factores de riesgo, uso intravenoso de drogas ilegales, relaciones sexuales de riesgo, transfusión	Hepatomegalia, ictericia	Niveles de transaminasas a menudo > 1,000 U/L en casos agudos; bajo en estados crónicos, bilirrubina elevada (variable), AST/ALT < 1:1 serología viral positiva, IgM positiva para HBc (antígeno), ARN de hepatitis C positivo, anticuerpos antihepatitis C positivos.
Inducida por medicamentos	Sí	No*	Incremento en los niveles de transaminasas después de iniciada la medicación, resolviéndose después de su discontinuación.	Variable	Niveles de transaminasas a menudo > 1,000 U/L en casos agudos.
Hemocromatosis	No	No*	Historia familiar	Hiperpigmentación en piel, hepatomegalia, atrofia testicular, disminución de la libido, fatiga, cardiomiopatía.	Elevación sérica de ferritina, saturación de transferrina >45%, índice de hierro hepático > 1.9

No todos los pacientes pueden presentar estos hallazgos. * No necesario para el diagnóstico. ** Esteatosis está presente con hepatitis C.

Tomado y Modificado de: Am Fam Physician 2006; 73: 1961-1968.

veles de aminotransferasas, hallazgos radiológicos de hígado graso, o hepatomegalia persistente inexplicable. El diagnóstico de EHGNA requiere la exclusión de enfermedad hepática alcohólica, infección viral, respuesta autoinmune, factores metabólicos o hereditarios, así como el uso de drogas y toxinas (*cuadro III*). Después de excluir estas posibles causas de enfermedad hepática, el clínico necesita seleccionar a aquellos pacien-

tes con riesgo de progresión de enfermedad, estudiarlos apropiadamente y desarrollar estrategias de manejo.^{29,39}

Dentro de las modalidades de imagen se encuentra el ultrasonido, escaneo mediante tomografía computada y resonancia magnética nuclear; sin embargo, ninguno de ellos puede distinguir esteatosis «simple» de EHNA, o EHNA «simple» de EHNA con fibrosis⁴⁰.

Concentraciones séricas muy elevadas (500-20,000 U/L) de aminotransferasa son típicas en hepatitis viral aguda, tóxica o inducida por drogas, lesiones isquémicas del hígado secundarias a colapso o insuficiencia circulatoria. Las concentraciones alcanzadas están determinadas por la concentración intracelular y localización de la enzima, la cantidad liberada por la célula, y el grado de depuración de la circulación. Concentraciones séricas de aminotransferasas son moderadamente elevadas (120-500 U/L) en hepatitis crónica y en la mitad de los casos de hepatitis viral aguda o inducida por drogas, hepatitis autoinmune y enfermedad hepática alcohólica. Cirrosis, EHNA, enfermedad hepática colestásica, hígado graso y neoplasia hepática están caracterizadas por elevaciones poco significativas en los niveles de aminotransferasas (< 120 U/L). La relación AST/ALT en suero puede ayudar en el diagnóstico de algunas enfermedades hepáticas. En muchos pacientes con lesión hepática aguda la relación es < 1 , y en hepatitis alcohólica es de 2.⁴¹

La sospecha clínica de la enfermedad y su severidad puede ser solamente confirmada mediante biopsia hepática (considerada el estándar de oro), ya que este procedimiento se considera la mejor herramienta diagnóstica porque proporciona información importante acerca del grado del daño hepático (información pronóstica), en particular de la severidad de la actividad necroinflamatoria, confirmándose con los hallazgos histológicos encontrados, tales como: esteatosis macrovesicular de distribución difusa, inflamación lobular o parenquimatosa mixta, crónica y de polimorfonucleares, con o sin necrosis focal, y con grados variables de fibrosis perisinusoidal y perivenular, degeneración vesicular y presencia de cuerpos hialinos de Mallory y granulomas lipídicos. La combinación de esteatosis macrovesicular con cambios vacuolares de los hepatocitos y/o fibrosis perisinusoidal constituye el patrón histológico considerado diagnóstico de esteatohepatitis.^{3,10,12,25} Entre las desventajas: la biopsia he-

pática tiene un potencial error de muestreo, es un procedimiento invasivo, costoso, con variabilidad inter e intralaboratorio y propenso a complicaciones como son: dolor en 20 a 30% de los pacientes; 0.3% presentan complicaciones severas, siendo la mayor el sangrado requiriendo cirugía, y 0.03 a 0.1% fallecen por causas atribuibles al procedimiento. Debido a estas desventajas, el papel de la biopsia hepática es controversial debido a costos y riesgo de lesiones. La biopsia hepática también tiene ventajas potenciales (puede tener valor diagnóstico para otras enfermedades hepáticas no reconocidas).^{7,13,20,23,32,42-46}

Como resultado de estas limitaciones, la predicción no invasiva de fibrosis hepática ha emergido como un campo importante de investigación como una alternativa diagnóstica. El desarrollo de inmunoensayos sensibles para detectar niveles séricos de un panel de moléculas que represente los constituyentes de la matriz y enzimas involucradas en la fibrosis y la fibrinólisis han sido investigados para ser utilizados como marcadores de fibrosis en un amplio rango de enfermedades hepáticas. Diversos marcadores bioquímicos han demostrado su valor para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis. Debido a que el hígado posee una variedad de funciones bioquímicas, sintéticas y excretoras, diversas pruebas bioquímicas son utilizadas en el diagnóstico y manejo de las enfermedades hepáticas. Estas pruebas son comúnmente referidas colectivamente como pruebas de función hepática.^{3,7,41,44,47} La utilización de estos biomarcadores permite la estimación de la prevalencia de la fibrosis avanzada, esteatosis y esteatohepatitis y sus factores de riesgo en pacientes hiperlipidémicos.⁴⁸ Entre las pruebas de matriz extracelular, como el ácido hialurónico correlaciona mejor con fibrosis, péptido procolágeno tipo III, y degradación, como son el inhibidor tisular de metaloproteinasa 1-4, son menos predictivos que el ácido hialurónico.⁴⁹

Comercialmente, en los últimos cinco años se han desarrollado diversos softwares de marca-

dores bioquímicos hepáticos, los cuales son métodos rápidos, no invasivos y reproducibles:

- a) AshTest® fue desarrollado para el diagnóstico de esteatohepatitis alcohólica en bebedores.
- b) FibroTest® (FT Biopredictive, París, Francia); HCV-Fibrosure® (Labcorp, Burlington, USA), el cual incluye alfa2-microglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y gammaglutamiltranspeptidasa corregido por edad y sexo. Ha sido validado como marcador de índice de fibrosis en hepatitis crónica B y C, enfermedad hepática alcohólica y en EHGNA.
- c) ActiTest® (AT Biopredictive, París, Francia) fue desarrollado para valorar el grado de necroinflamación en hepatitis viral B y C, esteatosis y esteatohepatitis, el cual combina los mismos cinco marcadores más ALT.
- d) SteatoTest® nuevo panel que combina los seis componentes del FibroTest-ActiTest ajustados para edad, sexo e IMC, más AST, glucosa, colesterol y triglicéridos con un rango de valores de 0 a 1.00. Valores mayores son indicativos de una alta probabilidad de esteatosis.
- e) Fibroespect I y II® (Prometheus, USA), este panel combina alfa2-macroglobulina, ácido hialurónico e inhibidor tisular de metaloproteinasa-I. Este panel ha sido desarrollado solamente para el diagnóstico de fibrosis sin valor para el diagnóstico de actividad necroinflamatoria. No existen estudios aplicados a población y tampoco ha sido posible definir el riesgo de falsos negativos y falsos positivos.⁴⁹

Desde septiembre de 2002, estas pruebas han sido utilizadas en diversos países como una alternativa a la biopsia hepática. Estos paneles han demostrado alto valor predictivo para lesiones significantes en pacientes con hepatitis C, hepatitis B, hígado graso alcohólico y EHGNA. Los análisis deben hacerse preferentemente en suero fresco, pero también pueden realizarse en plasma, si es necesario (muestra sanguínea en heparinato de

litio). Las mediciones también pueden ser realizadas en muestras conservadas entre 2 y 8 °C por un máximo de cuatro días en un área oscura (para la protección de bilirrubina). En el caso de mediciones diferidas, el suero debe congelarse a -80 °C. Sin embargo, es importante tomar en cuenta los pros y contras de los procedimientos invasivos *versus* no invasivos:

1. La validación de los marcadores séricos es un proceso multipaso, el cual debe ser perfeccionado desde el paso inicial mediante asesorías que incluyan validación longitudinal *versus* biopsias hepáticas seriadas, lo cual es esencial en la promoción del uso de dichos marcadores para el seguimiento de pacientes no tratados o para evaluar el impacto del tratamiento en la lesión hepática. La definición de procesos preanalíticos y analíticos intentan minimizar la variabilidad de los resultados intra e interlaboratorio.
2. La utilización de marcadores séricos de fibrosis deben ser considerados si éstos tienen capacidad para cuantificar fibrosis en un amplio rango de enfermedad hepática frecuente.
3. Al respecto, una de las principales desventajas de los marcadores bioquímicos con respecto a la biopsia hepática es la capacidad de proporcionar una cuantificación de la fibrosis hepática sobre una escala continua.
4. Finalmente, para cada marcador de fibrosis, la validación independiente es principal.⁵⁰

Diversos casos han reportado resultados falsos negativos de la biopsia hepática *versus* marcadores bioquímicos. Este error puede ser atribuido a la biopsia (un estudio prospectivo estimó que existe 18% de discordancia entre FT-AT e histología); fueron atribuidos a fallas en la biopsia (mayormente debido a pequeñas muestras delgadas) y 2% se debió a falla del biomarcador FT-AT. En el *cuadro IV* se muestra una comparación de estas técnicas con la biopsia hepática.^{6,20,40,46,48,49}

Cuadro IV. Comparación del costo y limitaciones de varias pruebas para enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA).

Prueba	Costo aproximado (USA Dlls)	Limitaciones
Ultrasonido	420	Insensible y no específico
Tomografía computarizada	650	Insensible y no específico
Resonancia magnética	970	No específico
Biopsia hepática	415	Invasivo
FibroTest/ActiTest	€90-350	No expresa el grado de fibrosis y/o cirrosis

Tomado y modificado de: *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.

Anormalidades de laboratorio

Actualmente, las pruebas de laboratorio de rutina están automatizadas y son frecuentemente contempladas como parte del chequeo médico anual o «*checkup*». Muchas baterías de pruebas de escrutinio incluyen mediciones de alanino aminotransferasas (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa. Para establecer el rango normal de estas pruebas de laboratorio, se estima del valor medio obtenido en un grupo de personas sanas + dos desviaciones estándar. De esta manera, 5% de los resultados obtenidos de estas personas sanas caen fuera del rango considerado como normal y 2.5% se encuentran por arriba del límite normal.⁵¹

El paso inicial (paso 1) de laboratorio en el seguimiento de un paciente con sospecha de EHGNA es la medición de AST, ALT y fosfatasa alcalina (marcadores bioquímicos de lesión hepática y colestasis) y de función hepática (bilirrubina sérica, albúmina y tiempo de protrombina). La presencia de condiciones clínicas alternantes o coexistentes (por ejemplo, hepatitis C) puede ser evaluada utilizando pruebas relacionadas como es la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (paso 2). En una serie de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, 85.7% presentaron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, siendo la elevación más constante (21 a 63%) la actividad aminotransferasa anormal. El grado de elevación enzimática no es muy marca-

da y está usualmente entre una a cuatro veces por arriba del límite del valor normal. Sin embargo, los niveles de ALT son mayores que los de AST en la mayoría de los casos; ocasionalmente el nivel de AST es mayor que el nivel de ALT, especialmente en presencia de cirrosis. El primer paso en la evaluación del paciente con elevación de los niveles de enzimas hepáticas sin síntomas es la repetición de la prueba para confirmar el resultado. Elevaciones leves o moderadas de AST, ALT, o ambas, es lo más común y generalmente es la única anomalía de laboratorio encontrada en pacientes con EHGNA. La relación de AST/ALT usualmente es < 1, pero esta relación se incrementa en pacientes con fibrosis avanzada. Si el resultado continúa anormal, el médico debe evaluar el grado de elevación. Una elevación menor a dos veces el valor normal puede ser de poca significancia clínica siempre y cuando se excluyan algunos de los desórdenes enlistados en el *cuadro III*.^{9,51-54} Existen circunstancias en las cuales la elevación de los niveles de enzimas hepáticas son fisiológicos; por ejemplo, los niveles de fosfatasa alcalina se incrementan en la mujer durante el tercer trimestre del embarazo. Si los niveles de aminotransferasas son normales cuando se repite la prueba, una futura evaluación no es necesaria. Si los resultados de la prueba permanecen anormales, está indicada una futura evaluación.^{12,51}

Fosfatasa alcalina sérica, gamma-glutamiltanspeptidasa, o ambas, están dentro de los rangos normales en la mayoría de los pacientes y su grado

de elevación es menor que el observado en hepatitis alcohólica. Sin embargo, hasta en 30% de los pacientes se encuentra elevada la fosfatasa alcalina. Otras anormalidades, incluyendo volumen corpuscular medio (< 100 fl), hipoalbuminemia (4% de los casos), prolongación del tiempo de protrombina, hipertrigliceridemia, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia (casos aislados), pueden ser encontradas en pacientes con EHNA en estado cirrótico. Niveles elevados de ferritina sérica se detectan en la mitad de los pacientes, y en 6 a 11% de los casos la saturación de transferrina se encuentra incrementado.^{7,9}

Niveles de aminotransferasas

Sus niveles son indicadores sensibles de lesión hepatocelular y son de ayuda para el diagnóstico de enfermedades hepatocelulares. Ambas aminotransferasas están normalmente presentes en el suero en niveles bajos (< 30 a 40 U/L). El rango normal varía ampliamente entre laboratorios. Algunas revisiones recomiendan ajustar los valores de aminotransferasas tomando en cuenta el sexo e IMC, pero este ajuste raramente se realiza. AST se encuentra, en concentraciones en orden decreciente en: hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos. Niveles elevados de ALT se encuentran en el hígado, y los niveles de esta enzima concuerdan como indicador más específico de lesión hepática; sin embargo, niveles elevados de esta enzima no se correlacionan con el grado de esteatosis o fibrosis. Ambas enzimas son liberadas en la sangre, incrementando sus niveles cuando la membrana celular hepática es dañada (no se requiere de la necrosis celular para su liberación).^{12,51}

Un primer paso para la evaluación del resultado es obtener una historia clínica completa en un esfuerzo para identificar las causas más comunes de elevación de aminotransferasas: lesión hepática relacionada con alcohol, hepatitis por

virus B y C, hepatitis autoinmune, esteatosis hepática, EHNA, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina y esprue celíaco.⁵¹

Causas de elevación en los niveles de aminotransferasas

Abuso de alcohol: El diagnóstico de abuso de alcohol puede dificultarse debido a que muchos pacientes ocultan información acerca del consumo de alcohol. Mediciones de gamma-glutamyl-transpeptidasa puede ser utilizado en el diagnóstico.⁵¹

Fármacos: Una historia clínica cuidadosa y una revisión meticulosa de los resultados de laboratorio son críticas para la identificación del medicamento que está ocasionando la elevación de las aminotransferasas. Una posibilidad del incremento es el efecto del fármaco, lo que se corrobora si la elevación enzimática se asocia con el inicio de la medicación. Para determinar si la medicación es responsable de la elevación, se determina cuando los resultados retornan a la normalidad una vez que se suspende el tratamiento.⁵¹

Hepatitis crónica: Las causas más comunes son hepatitis B y C.⁵¹

Hepatitis autoinmune: Ocurre principalmente en mujeres jóvenes de edad media en una proporción de 4:1. El diagnóstico se basa en la presencia de elevación en los niveles de aminotransferasas, en ausencia de otras causas de hepatitis crónica, y formas serológicas y patológicas sugestivas de enfermedad. Este tipo de pacientes presenta hiper-gammaglobulinemia en 80% de los casos, por lo que se debe solicitar electroforesis de proteínas séricas como prueba de escrutinio. Exámenes adicionales comúnmente solicitados incluyen anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra músculo liso y anticuerpos microsomales.⁵¹

Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): Los niveles son usualmente menores de cuatro veces el valor normal. Pacien-

tes con EHNA usualmente presentan una relación ALT/AST < 1:1.⁵¹

Hemocromatosis: Constituye un desorden genético común. Pruebas iniciales son las mediciones de hierro sérico, así como el índice de saturación total de hierro. Niveles de saturación de transferrina mayores de 45% son sugestivos de esta patología.⁵¹

Enfermedad de Wilson: Desorden genético de la excreción biliar de cobre, que puede causar elevación de los niveles de aminotransferasas. Clínicamente se presenta usualmente entre los cinco a 25 años, pero el diagnóstico se considera en pacientes mayores de 40 años. El escrutinio inicial para el diagnóstico es la medición de ceruloplasmina sérica, cuyos niveles están reducidos en 85% de los sujetos afectados. El paciente también debe ser examinado por un oftalmólogo para buscar la presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Si el nivel de ceruloplasmina es normal y los anillos de Kayser-Fleischer están ausentes, pero el clínico sospecha la presencia de enfermedad de Wilson, la siguiente prueba a realizar es la cuantificación de excreción de cobre en orina de 24 horas, cuando la excreción es mayor a 100 microgramos por día, los valores son sugestivos de enfermedad de Wilson. El diagnóstico se confirma mediante biopsia hepática para medir niveles hepáticos de cobre. Pacientes con esta patología presentan niveles de cobre mayores a 250 microgramos/gramo de tejido (peso drenado).⁵¹

Deficiencia de alfa I-antitripsina: Representa una causa común de enfermedad hepática en adultos. Disminución de los niveles de alfa I-antitripsina puede ser detectada por mediciones directas de niveles séricos o por la carencia del pico alfa en las bandas de las globulinas en la electroforesis de proteínas séricas.⁵¹

Causas no hepáticas: Esprue celíaco, desórdenes relacionados con el músculo estriado, errores innatos del metabolismo, así como desórdenes musculares adquiridos (poliomiositis y ejercicio extremo). Si la elevación del incremen-

to del nivel de aminotransferasas es de origen músculo estriado, existe elevación de los niveles séricos de creatinina y aldolasa en la misma proporción.⁵¹

Causas de elevación de niveles de fosfatasa alcalina

La elevación puede originarse en dos sitios: hígado y hueso. Los niveles varían con la edad, en los adolescentes en crecimiento los niveles se encuentran incrementados, así como entre los 40 a 65 años, particularmente en mujeres. Mujeres en el tercer trimestre del embarazo presentan elevación en los niveles séricos de esta enzima, por influjo placentario de la enzima. En personas con tipo sanguíneo O ó B existen incrementos de los niveles después de la ingestión de comida grasa debido al influjo intestinal. El primer paso en la evaluación de la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes sin otro síntoma es la identificación de la causa de la elevación.⁵¹

Causas de elevación de niveles de gamma-glutamyltranspeptidasa

Esta enzima se encuentra en los hepatocitos y en las células epiteliales biliares. Sus mediciones son un indicador de la presencia o ausencia de enfermedad hepatobiliar, pero su utilización está limitada por su poca especificidad. Niveles elevados han sido reportados en una amplia variedad de condiciones clínicas, incluyendo enfermedad pancreática, infarto mitocondrial, falla renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, alcoholismo, así como también en pacientes que ingieren medicamentos como son fenitoína y barbitúricos. Algunos autores recomiendan las mediciones de esta enzima para identificar a pacientes con hábitos de consumo de alcohol no identificados (sensibilidad para detectar ingesta de alcohol de 52 a 94%).⁵¹

Ferritina

Se ha prestado gran interés al papel que juega el depósito de hierro en la patogenia de la EHGNA. Los niveles séricos de ferritina se incrementan en 43 a 62% de los pacientes, y algunos autores han encontrado prevalencia incrementada de la mutación C282Y del gen HFE. En pacientes con EHGNA se ha encontrado hiperferritinemia en presencia de saturación normal de transferrina, la cual se atribuye a la inflamación, necrosis del hepatocito, abuso de alcohol, resistencia a la insulina, factores dietéticos o mutaciones de tipo genético.⁵³

Comentarios finales

Se predice que la obesidad se constituirá como una causa principal de muerte. El rápido incremento de obesidad en niños es de particular interés debido al aumento constante en la morbilidad infantil y al incremento de la carga de enfermedad en el adulto. Existen datos que sugieren la triplificación de la prevalencia de obesidad en adolescentes de 5% en 1960 a 15% en 2000. La EHGNA es una causa importante de enfermedad hepática crónica, cirrosis criptogénica y carcinoma hepatocelular (*figura 3*), que se asocia con obesidad y que hoy en día se reconoce afecta tanto a adultos

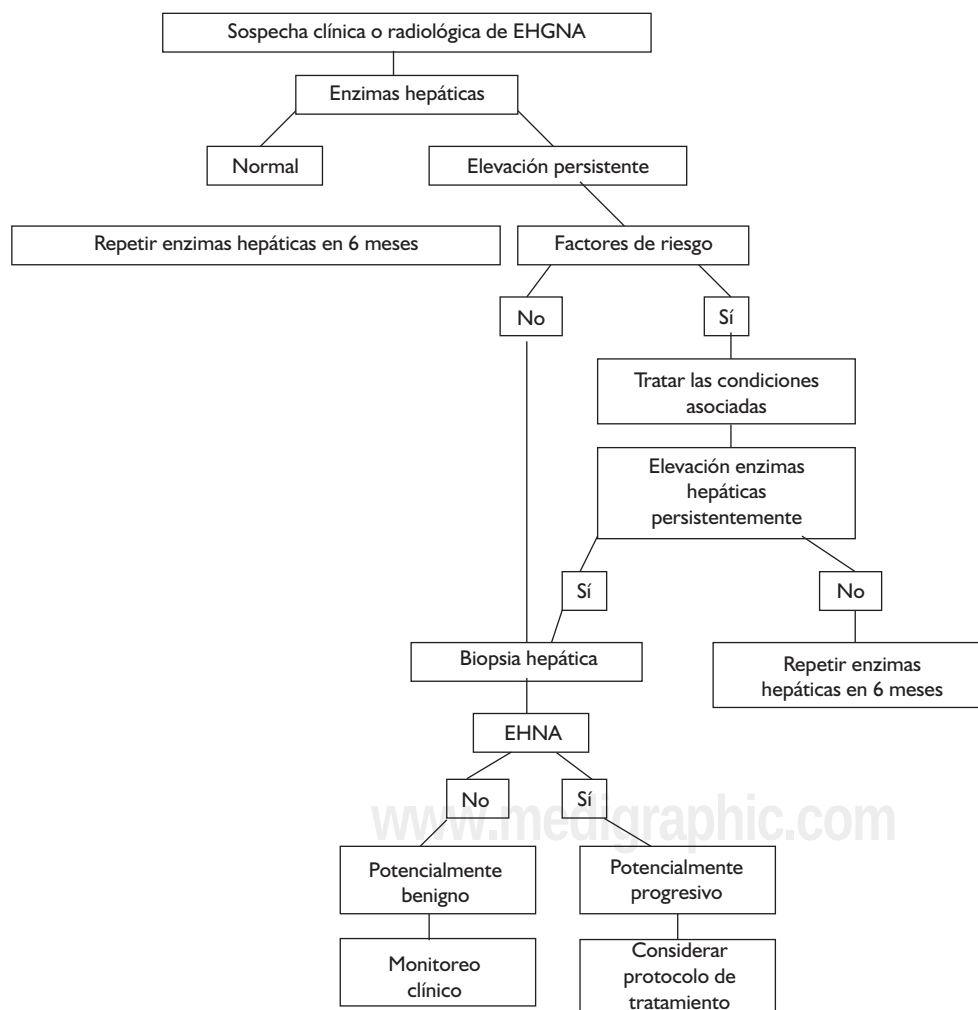


Figura 4. Algoritmo sugerido para la evaluación y seguimiento de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). Tomado y modificado de *Hepatology* 2002; 35(4): 746-751.

como a niños. El primer caso de EHNA infantil fue descrito en un niño de tres años de edad. Distinguir entre esteatosis no alcohólica de enfermedad hepática alcohólica generalmente es difícil. La historia clínica puede ser engañosa, porque muchos de los pacientes pueden negar el consumo abusivo de alcohol. Resultados anormales de pruebas de función hepática son frecuentes en sujetos con sobrepeso. Esto puede provocar preocupación y confusión para el paciente, y así como repetición de la prueba sanguínea, realización de procedimientos costosos de imagen y de procedimientos invasivos, particularmente biopsia hepática. Mediciones de laboratorio clínico como son la elevación de aspartato aminotransferasa (AST), mediciones de volumen corpuscular medio en los eritrocitos, gamma-glutamyltransferasa o niveles de asiltransferina pueden ser sólo sugestivos de abuso de alcohol.^{38,55-59}

Aproximadamente 8% de la población en Estados Unidos presenta elevación de las enzimas hepáticas, pero solamente 31% de éstos presentan una causa identificable (44% alcohol, 23% hepatitis C, 11% hemocromatosis, 3% hepatitis B y 20% alguna combinación de causas). Diversos reportes han sugerido que el grado de elevación en la relación de las aminotransferasas puede ser utilizado para el diagnóstico de hepatitis alcohólica (relación AST/ALT de > 2), con valores absolutos de aminotransferasas de < 300 U/L. Por otra parte, existen autores que han reportado que existe relación uniforme entre los niveles de AST y ALT en EHNA, mientras que otros han implicado que los niveles de ALT es generalmente mayor que los de AST.¹⁸ Sin embargo, no existe algún estudio que asegure la utilidad de esta relación para diferenciar enfermedad hepática alcohólica de la no alcohólica.⁴³ Elevaciones séricas poco significantes y fluctuantes de aminotransferasas causadas por esteatosis y esteatohepatitis, así como su progresión a fibrosis y cirrosis hepática, son una condición muy común en la pobla-

ción obesa. Su reconocimiento es importante debido a que las anormalidades del hígado son frecuentemente reversibles después de tratar la obesidad.^{34,60}

Referencias

1. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TIA, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: Risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
2. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114 (2): 147-152.
3. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Phys* 2006; 73: 1961-1968.
4. Chrobot A. Steatohepatitis, overweight, obesity in adolescents – civilization problem in next years? Prevalence of abnormal serum aminotransferase values – diagnostic problem. *Case Rep Pract Rev* 2001; 2 (4): 265-267.
5. Cavanilles WE, Solar BA, García AL, Lorenzo PMJ. Eficacia de la reducción de peso en la curación de la esteatohepatitis no alcohólica en un adolescente obeso. *An Pediatr* 2007; 66 (2): 184-187.
6. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcohol steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006; 6 (34): 1-17.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346 (16): 1221-1231.
8. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce L, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Am Coll Phys* 2000; 132 (2): 112-117.
9. Vilar JH. Esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Med Nordeste* 2002; 2: 5-12.
10. Silvestre V, Ruano M, García-Lescún MCG, Aguirregoicoa E, Criado L, Rodríguez A, Marco A, García-Blanch G. Obesidad morbosa, enfermedad de hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y cirugía bariátrica. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 602-606.
11. Moreno SD. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (3): 108-116.
12. The American Gastroenterological Association. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.
13. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
14. Rashid M, Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (1): 48-53.
15. Bernal RR, Saenz-Labra A, Bernardo ER. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65 (2): 58-62.
16. Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826.
17. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, de Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M.

- Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
18. Neuschwander TBA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
 19. García MC. Controversias en esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (supl 2): 7-10.
 20. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, Dominique CD, Abella A, Massard J, Ngo Y, Munteanu M, Mercadier A, Manns M, Abrecht J. The diagnostic value of biomarkers (Steato Test) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; Disponible en: <http://www.comparative-hepatology.com/contest/4/1/10>
 21. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
 22. Adams LA, Lymp JF, Sauver JST, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
 23. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Capron D, Abella A, Munteanu M. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005. Disponible en: <http://www.comparative-hepatology.com/contest/4/1/10>.
 24. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999; 353: 1634-1636.
 25. Lizardi CJ, Motola KD, Guevara GL. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma. *Gac Med Mex* 2004; 140 (supl 2): S77-S83.
 26. Day CP, Oliver FWJ. Hepatic steatosis: Innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; 27 (6): 1463-1466.
 27. Pérez-Carrera M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, Colina F, Arenas J, Solís-Herruzo JA. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 999-1007.
 28. Margrethe V, Struben D, Erickson HE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9-13.
 29. 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.
 30. Abdul M, Phaik-Leng C, Ida NH, Siew PC, Khean-Lee G. Non-alcoholic fatty liver disease in Malaysia: A demographic, anthropometric, metabolic and histological study. *J Dig Dis* 2007; 8: 58-64.
 31. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
 32. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649.
 33. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerant test. *Internat J Obesity* 2000; 24: 772-776.
 34. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. An unrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289: 3000-3004.
 35. Suárez HME, Ruiz PM, Santana VC, Barrios GE. Obesidad infanto-juvenil: Diagnóstico, evaluación, seguimiento y criterios de derivación hospitalaria. Obesidad: Manejo en pediatría de atención primaria. *BSCP Can Ped* 2005; 29 (2): 111-118.
 36. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (9): 2042-2047.
 37. Jian-Meng L, Rongwei Y, Song L et al. Prevalence of overweight/obesity in Chinese children. *Arc Med Res* 2007; 38 (8): 882-886.
 38. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer J, Lavine J. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (4): 413-427.
 39. Castéra L, Verginot J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, de Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
 40. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
 41. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet* 2000; 355: 591-592.
 42. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Abella A, Messous D, Beuzen F, Munteanu M, Taieb J, Moreau R, Lebrec R, Poynard T. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006; 44: 1175-1185.
 43. Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M, Massard J, Piton A, Bonyhay L, Ratziu V, Hainque B, Poynard T. Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest). *Comp Hepatol* 2004. Disponible en: <http://www.comparative-hepatology.com/contest/3/1/3>.
 44. Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: A comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2419-2425.
 45. Hidekatsu Yanai. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA* 2003; 290 (12): 1577.
 46. Poynard T, Bismut PI, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV Fibrosure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004. Disponible en: <http://www.comparative-hepatology.com/contest/3/1/38>.
 47. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJP. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713.
 48. Ratziu V, Giral P, Munteanu M, Messous D, Mercadier A, Bernards M, Morra R, Imbert-Bismut F, Bruckert E, Poynard T. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 207-218.
 49. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. Diagnosis and treatment of viral liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2005; 11 (1): 1-19.
 50. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Thabut D, Moussalli J. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: Time for a moratorium on liver biopsy? *Gastroenterology* 2005; 128 (4): 1146-1148.

51. Pratt DS, Kaplan MM. Primary care: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (17): 1266-1271.
52. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35 (4): 746-752.
53. Solis HJA, Solis MP. Iron, hepatitis C virus and hepatic steatosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (12): 809-817.
54. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-1704.
55. Sorbi D, Boynton JJ, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 1018-1022.
56. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 426-429.
57. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-1413.
58. Hui AY, Wong VWS, Chan HLY, Liew CT, Chan JLY, Chan FKL, Sung JY. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 407-413.
59. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14 (5): 593-600.
60. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tudesco M, De Vicenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125: 239-241.