



Artículo de revisión

Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte)

Victor Hugo Córdova Pluma,* Gonzalo Alemán Ortiz,** Amanda Cantú Gómez***

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es un padecimiento poco reconocido, pero con elevada frecuencia por su asociación con el síndrome metabólico (predominantemente obesidad y diabetes mellitus). En México, cada día encontramos más pacientes con cirrosis hepática y que en su momento cursaron con la enfermedad sin establecerse el diagnóstico adecuado, situación capaz de transformar su historia natural. Este trabajo define la enfermedad de hígado graso no alcohólico, sus causas y mecanismos fisiopatológicos que la generan, con la finalidad de establecer rutas diagnósticas, ofrecer diferentes abordajes terapéuticos y conocer las complicaciones en la población adulta. Se realizó un exhaustivo análisis de bibliografías seleccionadas por médicos con conocimientos en metodología de la investigación, para ofrecer un documento que contemple las aportaciones más relevantes del tema en los años recientes. Se analizaron más de novecientas citas bibliográficas y espacios electrónicos, para finalmente incluir el material contenido sólo en quinientas siete referencias. Se citan, también, trabajos realizados por investigadores mexicanos y se anexan diversas sugerencias de los autores en cuanto al tratamiento dietético y farmacológico, en una experiencia con 97 pacientes tratados durante cuatro años.

Palabras clave: hígado graso, cirrosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, diabetes mellitus.

ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is a little diagnosed but more and more frequent because of their association with metabolic syndrome, predominantly with obesity and diabetes mellitus. In our country every day we find more patients facing liver cirrhosis, that were not timely diagnosed with this disease, situation capable of transforming its natural history. The following paper attempts to define the disease, revealing their causes, describing pathophysiologic mechanisms that generate it, to establish routes diagnostic, therapeutic and offer different approaches to mention the complications in the adult population, through an extensive analysis of selected bibliographies by a group of doctors trained in clinical research, with the aim of offering a final document that provides the most relevant topic in recent years, due to its extension has been divided into several chapters. More than nine hundred citations and electronic spaces were studied to eventually include the material contained only five hundred and seven references. In his last chapter, presented exclusively works by Mexican researchers and annexed various suggestions of authors in terms of dietary management and drug therapy, in an experiment on 97 patients treated over a period of four years.

Key words: fatty liver, hepatic cirrhosis, non alcoholic esteatohepatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

* Jefe de posgrado y vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Miembro del Departamento de Medicina Interna.

** Jefe de hospitalización. Departamento de Medicina Interna.

*** Nutrición Clínica.
Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Fuentes 17, colonia Tlalpan, 14000, México, DF. Correo electrónico: vhcp@ulsa.mx
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH, Alemán OG, Cantú GA. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte). Med Int Mex 2009;25(1):38-57. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La expresión “enfermedad de hígado graso no alcohólico” se utiliza para describir diferentes cambios grasos hepáticos, que van desde esteatosis (una enfermedad benigna y no progresiva) hasta esteatohepatitis no alcohólica, que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis; sin embargo, no se han identificado características histológicas que pronostiquen la progresión de esteatosis pura a enfermedad fibrótica del hígado.¹ La enfermedad de hígado graso no alcohólico se define, actualmente, como la acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, pero se estima como el porcentaje de hepatocitos afectados en el estudio de microscopía de luz.² Este padecimiento

es altamente prevalente en la población general; no se asocia en pacientes con sospecha de enfermedad hepática, pero se vincula con diversas características del síndrome metabólico,¹ por lo que se propuso como nombre alternativo “esteatohepatitis metabólica”, mas no fue unánimemente aceptado.²

Inherente a la definición de hígado graso no alcohólico se encuentra el umbral de consumo de alcohol: diferentes centros aceptan desde 14 hasta 28 unidades de etanol por semana (40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres), mientras que otros utilizan el valor de 7 U/sem (10 g/día), o menos. Un reporte sugiere que el consumo limitado de alcohol protege contra la esteatohepatitis no alcohólica y diabetes.³ Se considera razonable la ingestión de 14 U/sem (20 g/día o casi dos copas de vino)^{2,4-7} con el conocimiento que hay áreas grises en este límite;² por ejemplo, el estudio de Nair y col.⁸ describe la producción endógena de alcohol en pacientes con hígado graso no alcohólico relacionada con el grado de obesidad.

ANTECEDENTES

El reconocimiento de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos como enfermedades ha evolucionado enormemente. Los patólogos de los últimos años del siglo XIX describieron la asociación entre hígado graso y cirrosis, aunque para esa época el alcohol era la causa más probable.⁴ Más tarde, la exclusión del alcohol dejó un grupo de pacientes que manifestaban esteatohepatitis y fibrosis hepática inexplicables, pero parecían vinculadas con el género femenino, obesidad y diabetes; se aplicaron diferentes términos descriptivos, como hepatitis de hígado graso,^{4,9} esteatonecrosis,^{4,10} enfermedad de Laënnec no alcohólica,⁹ hepatitis diabética,^{4,9,10} hepatitis similar a la alcohólica,^{9,10} enfermedad hepática pseudoalcohólica¹⁰ y esteatohepatitis idiopática en niños.⁴ Quizá lo más impactante fue la expresión de un patrón de daño hepático grave, similar al alcohólico, después de realizar un puente yeyuno-ileal para el tratamiento de la obesidad.⁴

Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad fue descrita por Westwater y Fainer¹¹ en un grupo de pacientes obesos. En 1975 Peters y colaboradores¹² consiguieron mayores entendimientos y, subsecuentemente, en 1979, Adler y Schaffner hicieron lo propio.¹³

En 1980 Ludwig y su grupo¹⁴ reportaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos obesos no alcohólicos, cuyas biopsias mostraron sorprendentes cambios grases, como hepatitis lobular, necrosis focal con infiltrados inflamatorios mixtos y cuerpos de Mallory, estos últimos en todos los casos; también se observó fibrosis en la mayor parte de los especímenes y se diagnosticó cirrosis en tres pacientes. La alteración fue más frecuente en mujeres moderadamente obesas y con enfermedades concomitantes con la obesidad (diabetes tipo 2 y colelitiasis, hepatomegalia y leves anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático). El estudio histopatológico reportó hallazgos similares a los de enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedente de ingestión del mismo, con lo que introdujo el término de “esteatohepatitis no alcohólica”.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las estimaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey III* de Estados Unidos, la prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas es de 3 a 23% (en otras partes del mundo varía de 9 a 36.9%)^{7,15-19} y la de esteatohepatitis no alcohólica de 1.2 a 6.3%.^{7,15,18} En relación con los estudios realizados para detección de la enfermedad, el cuadro 1 combina diferentes reportes relacionados con las prevalencias en dichas poblaciones.¹⁸

La prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en ciertos grupos de riesgo:⁷ en los pacientes con diabetes llega hasta 63%,^{15,17,19} mientras que quienes tienen alteración de las enzimas hepáticas, en ausencia de marcadores serológicos o bioquímicos de enfermedad hepática, varía de 66 a 90%, con prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica de 34 a 40%.^{15,17} Es importante resaltar su asociación con la obesidad en todo el mundo, pues la prevalencia se incrementa conforme aumenta el IMC: dos tercios de los pacientes con IMC igual o mayor de 30 kg/m² y más de 90% de los casos con IMC mayor de 39 kg/m² padece esteatosis;²⁰ por tanto, el hígado graso no alcohólico aparece en 72 a 93% de los sujetos obesos y cuya prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica es de 12 a 25%, encontrando un hallazgo incidental de cirrosis hasta en 2%.^{15,17}

El factor de riesgo más importante para padecer hígado graso no alcohólico es la resistencia a la insulina. Un estudio en pacientes no diabéticos, con elevada resistencia a

Cuadro 1. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas¹⁸ (continúa en la siguiente página)

Referencia	Población	Pacientes (n)	Definición	Prevalencia de NAFLD	Comentarios
Exploración en la población general mediante pruebas de funcionamiento hepático					
Ruhl y Everhart (2003)	Población general adulta de Estados Unidos 1988 a 1994 (NHANES III)	13,605	TGP >43 U/L	3.1%	Exclusiones: consumo excesivo de alcohol, hepatitis viral, sobrecarga de hierro.
Clark y col. (2003)		15,676	Hombres: TGP > 40 U/L o TGO > 37 U/L. Mujeres: TGP o TGO > 31 U/L	5.4%	
Clark y col. (2002)		12,241	TGP o TGO o GGT > 30 U/L	23%	
Bellentani y col. (1994)	Población general de Italia (1991 a 1993)	6,917	Elevación persistente de TGP, TGO o GGT	17.5%	Incluyó niños mayores de 12 años. Prevalencia de 8.8% en personas sin hepatitis viral o consumo excesivo de alcohol (>30 g/día o >100 kg/vida)
Exploración en la población general mediante ultrasonido					
Nomura y col. (1988)	Población general adulta de Japón (1984)	1,832	Contraste hígado-bazo, vascularidad borrosa, baja atenuación	19%	Prevalencia de 12.8 a 16.6% en hombres sin consumo excesivo de alcohol (< 60 g/día); consumo de alcohol infrecuente en mujeres
Bellentani y col. (2000)	Población general adulta de Italia	257	Hígado brillante	16.4% (bebedores delgados). 75.8% (obesos no bebedores)	Exclusiones: hepatitis viral
Shen y col. (2003)	Oficiales de administración chinos (1999)	4009	Hígado brillante, contraste hígado-bazo, vascularidad borrosa y estrechamiento del lumen de las venas hepáticas	12.9%	Exclusiones: ingestión regular de alcohol
Series de autopsias					
Wanless y Lentz (1990)	Muertes hospitalarias no seleccionadas en Canadá (1960 a 1987)	351	Esteatosis (% de células) 0 ≤ 5	Esteatosis (pacientes delgados) 0-63.7%	Exclusiones: probable abuso de alcohol Pacientes delgados, con < 10% por encima del peso ideal

Cuadro 1. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas¹⁸ (continuación)

Referencia	Población	Pacientes (n)	Definición	Prevalencia de NAFLD	Comentarios
			1 ± 5 a 25	1 ± 29.1%	Obesos con 40% o más por encima del peso ideal o descritos con un parche de grasa >3 cm
			2 + - > = 25 Esteatohepatitis: balonamiento con aclaramiento del citoplasma hepatocelular, acompañado por esteatosis de gotas gruesas	2 ± 7.1%	Esteatosis (obeso)
				0 - 27.7%	
				1 ± 43.1%	
				2 ± 29.2%	
				Estrato-hepatitis 2.7 (delgado) 18.5 (obeso)	
Hornbøll y Olsen (1982)	Autopsias consecutivas en Dinamarca (1978 a 1979)	396	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	
			0 – nada	0-46%	
			leve a 1/3	leve - 43%	
			moderada 1/3 a 2/3	moderada - 9%	
			grave ≥ 2/3	grave - 2%	
Underwood Ground (1984)	Muertes accidentales en varones de Inglaterra	166	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	Exclusiones: víctimas de accidentes de tráfico relacionados con el alcohol
			0-5	0-78.9%	
			1 - 5 - 20	1-10.8%	
			2 - > 20 - 50	2-6.6%	
			3 - > 50	3-3.6%	
Underwood Ground (1982)	Muertes accidentales en Inglaterra (1955 a 1979)	423	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	
			0 - 5	0 - 84.4%	
			1 - 5 - 20	1 - 9.0%	
			2 - > 20 - 50	2 - 3.8%	
			3 - > 50	3 - 2.8%	
Hilden y col. (1977)	Muertes accidentales en Dinamarca (1960 a 1969)	503	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	Prevalencia de 23.4% después de excluir a los sujetos con alcoholismo crónico
			0 - ninguna	0 - 76.1%	
			1 + - < 1/3	1 + - 17.5%	
			2 + - > = 1/3 - < 2/3	2 + - 6.4%	
			3 + - > = 2/3	3 + - 0	

TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámica oxaloacética. GGT: gama glutamilo transpeptidasa.

la insulina, demostró que 90% tuvo esteatosis moderada a grave.²¹ Cuando se valoró la enfermedad de hígado graso no alcohólico frente a los componentes del síndrome metabólico, definidos por los criterios PTA III,²² se observó esteatosis grave en 19% de la población sin componentes, 34.8% en aquellos con uno o dos componentes y 41% en los que tuvieron 3 a 5 componentes, paralelos con incremento de la resistencia a la insulina.¹⁶ El cuadro 2 muestra la prevalencia en los 14 estudios poblacionales más importantes.

Características demográficas

Edad

La enfermedad de hígado graso no alcohólico aparece en sujetos de todas las edades (un reporte señaló que el caso más temprano ocurrió en un niño de 27 meses de edad).³⁶ La prevalencia en adultos se incrementa con la edad,¹⁷

específicamente entre los 40 y 50 años.^{2,34,37} El estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) señala ser menor en los ancianos, aunque es más temprana en pacientes del género masculino (40 años) que en el femenino (60 años).¹⁷⁻¹⁹

Género

La distribución es igual en pacientes de uno y otro sexo, pero las mujeres tienen riesgo más alto de evolucionar a estadios avanzados de la enfermedad;^{2,34,37} Nair y sus colaboradores⁸ encontraron concentraciones más altas de etanol en el aliento de mujeres obesas, sin que hubiera consumo previo del mismo. El estudio NHANES III¹⁷ señala que la enfermedad es discretamente más común en hombres, con prevalencia más alta y adjudicada a mayor índice de circunferencia cintura-cadera.¹⁸

Cuadro 2. Prevalencia de hígado graso no alcohólico según los 14 estudios poblaciones con mayor importancia

Autor	Pacientes (n)	Edad (años)	Femenino	Diabetes	Obeso	Hiperlipidemia
Ludwig y col. (1980) ¹⁴	20	54	65%	25%	90%	67%
Diehl y col. (1988) ²³	39	52	81%	55%	71%	20%
Lee (1989) ²⁴	49	53	78%	51%	69%	No reportado
Powell y col. (1990) ²⁵	42	49	83%	36%	93%	81%
Bacon y col. (1994) ²⁶	33	47	42%	21%	39%	21%
Laurin y col. (1996) ²⁷	40	48	73%	28%	70%	28%
Matteoni y col. (1999) ²⁸	132	53	53%	33%	70%	92%
Angulo y col. (1999) ²⁹	144	51	67%	28%	60%	27%
Cortéz-Pinto y col. (1999) ³⁰	30	48	57%	33%	80%	63%
Willner y col. (2001) ³¹	90	51	51%	46%	87%	61%
Chitturi y col. (2002) ³²	66	47	41%	39%	57%	82%
Marchesini y col. (2003) ³³	304	42	17%	7%	25%	3%
Harrison y col. (2003) ³⁴	501	49	46%	45%	73%	No reportado
Ruhl y Everhart (2003) ³⁵	5,724	39	32%	6%	15%	No reportado

Raza

Las preferencias étnicas son variables, con mayor prevalencia en sujetos caucásicos e hispánicos,^{2,5,17,38,39} en comparación con individuos de raza negra, lo que puede representar una variación en los patrones de referencia o diferencias genéticas, sobre todo en la distribución corporal de grasa o termogénesis metabólica.²

Factores de riesgo para evolucionar a enfermedad avanzada

Diversos reportes han determinado factores pronósticos de histología inicial más avanzada; entre estos se encuentra la edad (40 a 50 años), gravedad de la obesidad, diabetes e hiperlipidemia (principalmente hipertrigliceridemia); el género femenino sigue en debate. Otro factor a considerar es la elevación de transaminasas, con índice de TGO/TGP mayor de 1, pero se sabe que hay enfermedades hepáticas graves con valores normales de dichas enzimas. Aún se estudia la IgA sérica como factor pronóstico de actividad de la enfermedad.^{2,40}

Supervivencia

La supervivencia a cinco años en pacientes con hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos se estima en 67 y 59%, respectivamente, aunque la muerte puede acontecer por enfermedades comórbidas. Diferentes estudios revelan que el riesgo de hígado graso no alcohólico clase III y IV para evolucionar a fibrosis en cinco años es de 25% y para cirrosis de 15%.²

ETIOLOGÍA

El origen del hígado graso no alcohólico se clasifica en enfermedad primaria y secundaria; la primaria se relaciona con alteraciones en la resistencia a la insulina (obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y síndrome metabólico). En diversas series se observó: obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia en 93, 95 y 92% de los casos, respectivamente) y la secundaria con medicamentos, puente yeyuno-ileal y proteína trifuncional mitocondrial.^{7,15}

Enfermedad primaria

En 1988 Reaven⁴¹ describió el “síndrome X”, como la asociación de hiperinsulinemia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión. Pasaron 10 años hasta que se relacionara definitivamente con resistencia a la insulina y el síndrome

de resistencia a la insulina.⁴² El nombre de “síndrome de resistencia a la insulina” se cambió a “síndrome metabólico” en 1998 por Alberti y Zimmet,⁴³ en representación del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud. Desafortunadamente, su clasificación provisional no eliminó el debate, por lo que en los años siguientes surgieron diferentes artículos relacionados con los pros y contras de la definición. Diversas asociaciones y sociedades internacionales han tomado partido y propuesto criterios diagnósticos con base en intereses específicos (cuadro 3).

Ninguna de las propuestas cumple con todos los criterios para diagnosticar síndrome metabólico, con especificidad y sensibilidad de 100%. Por ejemplo, Marchesini y colaboradores⁴² encontraron que los pacientes con hígado graso no alcohólico, concentraciones normales de glucemia e incremento de peso moderado o normal tienen datos clínicos y de laboratorio similares a los encontrados en sujetos con diabetes y obesidad. Concluyeron que el hígado graso no alcohólico debe considerarse una característica adicional del síndrome metabólico con resistencia a la insulina, específicamente hepática, sin importar la obesidad o diabetes.

Los criterios del ATP III²² son los más aceptados para diagnosticar síndrome metabólico; establecen la necesidad concomitante de al menos tres de las cinco características siguientes:

- 1) Circunferencia de la cintura (obesidad central) mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres.
- 2) Glucosa en ayuno igual o mayor de 110 mg/dL
- 3) Triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL
- 4) HDL menor de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres
- 5) Tensión arterial igual o mayor de 130/85 mmHg.

Existe relación directa entre el número de componentes del síndrome metabólico y el grado de esteatosis hepática (cuadro 4).

El síndrome metabólico^{19,46} y sus componentes son la causa principal de hígado graso no alcohólico, en parte debido a la resistencia a la insulina, apoptosis y alteración de la vía de las adipocinas y citocinas, porque se considera la manifestación hepática de dicho síndrome.¹⁹ Entre los componentes de esta enfermedad, la obesidad^{4,38,47,48} (principalmente la troncal)⁴⁴ y la diabetes^{4,38,47,48} son los factores de riesgo más importantes para padecer hígado graso no alcohólico. Sundaram y su grupo⁴⁹ reportaron

Cuadro 3. Criterios mínimos para identificar el síndrome metabólico⁴⁴

Factores	Criterios				
	OMS	GEERI (Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina)	PTA III (Panel de Tratamiento de Adultos III)	CAE (Colegio Americano de Endocrinólogos)	FID (Federación Internacional de Diabetes)
Obesidad	ICC >0.9 (M), >0.85 (F), o IMC ≥30 kg/m ²	CC ≥94 cm (M) ≥80 (F)	CC >102 cm (M) >88 (F)	IMC ≥25 kg/m ² o CC >102 cm (M), >88 (F)	CC >94 cm (M) >80 (F)
Lípidos	TAG ≥150 mg/dL o HDL <35 mg/dL (M) <39 (F)	TAG >175 mg/dL o HDL <39 mg/dL	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)
Glucosa	IFG, IGT o DM2 o resistencia a la insulina por clamp	BG ≥110 mg/dL (no diabetes)	BG ≥110 mg/dL	BG: 110-125 mg/dL; BG-120: 140-200 mg/dL (no diabetes)	BG ≥100 mg/dL
Hipertensión arterial sistémica (mmHg)	TA ≥140/90	TA ≥140/90	TA ≥130/85	TA ≥130/85	TA ≥130/85
Otros	Microalbuminuria >20 µg/min	Hiperinsulinemia en ayuno (>75 percentila)		Edad >40 años, ECV, SOP, no caucásico, sedentario, antecedente familiar de DM2, HAS, ECV, antecedente de DMG o IGT	
Diagnóstico	Glucosa más dos criterios	Hiperinsulinemia más dos criterios	3 de 5 criterios	IFG o IGT más la combinación variable de otros factores	Obesidad más dos criterios

El tratamiento para cada factor está considerado equivalente a los valores que exceden el punto de corte. Existen diferentes puntos de corte de circunferencia de la cintura para diversos grupos étnicos.

TA: tensión arterial; BG: glucosa en ayuno; BG-120: glucosa después de 120 minutos, durante una prueba de tolerancia a la glucosa; ECV: enfermedad cardiovascular; F: femenino; DMG: diabetes gestacional; DM2: diabetes mellitus tipo 2; M: masculino; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TAG: triglicéridos; CC: circunferencia de la cintura; ICC: índice cintura-cadera; IFG: glucosa en ayuno alterada; IGT: intolerancia a la glucosa.

Cuadro 4. Grado de esteatosis, promedio y componentes del síndrome metabólico en mujeres obesas⁴⁵

Componentes	Casos (n)	Grado de esteatosis
0	81	1.1 ± 0.90
1	142	1.30 ± 0.97
2	111	1.72 ± 0.95
3	37	2.19 ± 0.95

que la prevalencia del síndrome metabólico en 2,200 pacientes con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico fue de 74%, en comparación con 41% de pacientes sin hígado graso no alcohólico. El estudio de Marceau y colaboradores,⁴⁵ en pacientes gravemente obesos, encontró

que el índice cintura-cadera elevado, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y la dislipidemia incrementan el riesgo de esteatosis.

Obesidad

Para calificar a una persona en cuanto a su peso, debe obtenerse el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula: IMC = peso (kg)/talla (m²).⁵⁰

La clasificación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre para Exceso de Peso de Estados Unidos establece los criterios que se muestran en el cuadro 5a.

En México contamos con diferentes criterios para establecer el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, derivados

de las características morfológicas de la población y que se encuentran publicados en la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para tratamiento integral de la obesidad. Ésta define a la obesidad como el exceso de tejido adiposo en el organismo. Se considera obesidad en adultos cuando el índice de masa corporal es mayor de 27 y en la población de talla baja, cuando es mayor de 25. Se considera sobre peso al estado premórbido de la obesidad, con índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27 en la población adulta, y mayor de 23 y menor de 25 en la población adulta de talla baja (cuadro 5b).

Cuadro 5a. Clasificación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos para sujetos con exceso de peso⁵⁰

Grado	IMC (kg/m ²)
Debajo del peso normal	< 18.5
Peso normal	18.5 a 24.9
Sobre peso	25 a 29.9
Obesidad de primer grado	30 a 34.9
Obesidad de segundo grado	35 a 39.9
Obesidad de tercer grado	≥ 40

“Obesidad clínica grave” es el término preferido en lugar de “obesidad mórbida”, que se define como IMC ≥40 o ≥35 kg/m² en conjunto con alteraciones comórbidas inducidas por el exceso de peso.

Cuadro 5b. NOM-174-SSA1-1998 para el tratamiento integral de la obesidad

Grado	IMC (kg/m ²)	IMC (kg/m ²) talla baja
Sobre peso	25 a 26.9	23 a 24.9
Obesidad	> 27	> 25

Talla baja en la mujer <1.50 m y el hombre <1.60 m adultos.

Nuestro grupo de trabajo utiliza el criterio de la composición corporal (medición de la cantidad y distribución de grasa en el cuerpo). Esta técnica se usa desde hace tres años en nuestras investigaciones, en la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma Metropolitana.

En la actualidad se piensa que el riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² es de 70 a 80%, mientras que el de esteatohepatitis no alcohólica es de 15 a 20%.^{19,51} De acuerdo con la Tercera Encuesta

de Salud Nacional y Examen de Nutrición (NHANES III), casi 30% de la población estadounidense es obesa y cerca de tres cuartas partes tiene enfermedad por hígado graso.³⁸ La OMS refirió en el año 2000 que 18% de los hombres y 28.1% de las mujeres mexicanos eran obesos (IMC > 30 kg/m²),⁵² con cifras en aumento (cuadro 6).

Cuadro 6. Incidencia de obesidad en pacientes mexicanos mayores de 35 años de edad (prospectiva)⁵³

Año	Hombres	Mujeres	Total
2000	2,406,002	3,006,207	5,417,541
2005	3,015,068	3,707,199	6,732,392
2010	3,537,095	4,347,095	7,996,172

Escenario conservador de muertes relacionadas con obesidad: diabetes, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Prevalencias calculadas en 8 millones de personas.

Año	Hombres	Mujeres	Total
2000	4,676,974.59	5,071,597.02	9,748,827.02
2005	5,860,925.38	6,254,185.94	12,114,892.50
2010	6,975,406.06	7,333,699.40	14,209,105.46

Escenario extendido de muertes relacionadas con obesidad: diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad isquémica cardiaca, enfermedad cerebrovascular. Prevalencias calculadas en 15 millones de personas.

Los estudios de intervenciones bariátricas han demostrado relación entre obesidad e hígado graso no alcohólico (cuadro 7).

Se observa que los factores más importantes son el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, pues con frecuencia se vinculan con síndrome metabólico, resistencia a la insulina y hallazgos histopatológicos característicos (esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis) en pacientes con hígado graso no alcohólico.⁶⁰ La distribución de la grasa parece ser más importante que la cantidad total, pues la visceral, más no la total, ha demostrado ser un factor pronóstico de esteatosis hepática,^{1,7,18} hiperinsulinemia, disminución en la extracción hepática de insulina y resistencia a la insulina periférica. Aún más, la lipólisis visceral es poco resistente a la supresión de insulina, porque proporciona una fuente de ácidos grasos potencialmente hepatotóxicos en estados hiperinsulinémicos. Al disminuir la grasa visceral disminuye la resistencia a la insulina.⁷ Cuando una persona gana peso, el tejido adiposo se vuelve disfuncional y aparecen alteraciones

Cuadro 7. Hallazgos histopatológicos de hígado graso no alcohólico en pacientes sometidos a intervención bariátrica. Series seleccionadas de 1981 al 2007 (modificada por Haynes y col.*⁵⁰

Autor	Pacientes (n)	Edad	IMC (kg/m ²)	Esteatosis (%)	Esteatohepatitis no alcohólica (%)	Cirrosis (%)
Nasrallah y col.	242	-	45	60	9	2.7
Anderson	1429	-	-	80	29	3
Silverman y col.	100	36 ± 9	49 ± 9	94	36	4
Lucyckx y col.	528	36 ± 11	43 ± 7	74	12	0.5
Marceau y col.	551	36 ± 9	47 ± 9	86	24	2
Crespo y col.	181	-	47	72	23	-
Dixon y col.	105	41 ± 11	48	73	25	1
Del Gaudio y col.	216	38.5	> 35 (35-66)	78	21	2.3
Harnois y col.	96	38 ± 11	46 ± 5	98	10	-
Abrams y col. ⁵⁴	195	40.8 ± 9.2	47.9 ± 6.8	30.3	36.4	12
Ong y col. ⁵⁵	212	-	-	93	26	9
Boza y col. ⁵⁶	127	40 ± 11	42 ± 6	63	26	1.6
Xanthakos y col. ⁵⁷	41	16 (13-19)	59	83	20	-
Furuya y col. ⁵⁸	18	-	> 40	33	67	5.5
Kroh y col. ⁵⁹	135	46	50	60	7	4

* Los reportes de 1981 a 2003 se obtuvieron de Haynes y col.

en la morfología y actividad metabólica de los adipocitos (los viscerales son particularmente afectados). En estas condiciones, la obesidad se asocia con infiltración marcadamente del tejido adiposo por los macrófagos, cuyos cambios inhiben la capacidad del tejido adiposo para controlar los ácidos grasos plasmáticos no esterificados y contribuye a la función endocrina aberrante, con múltiples consecuencias en términos de disfunción metabólica, resistencia a la insulina y riesgo de enfermedad cardiovascular.⁶¹

Los pacientes gravemente obesos tienen mayor grado de resistencia a la insulina, estrés oxidativo y toxicidad por citocinas, además de situaciones únicas como estrés oxidativo microsomal (CYP 2E1 y CYP 4A11), efectos hepáticos de hipoxemia sistémica y toxicidad nutricional. Se piensa que el CYP 2 tiene una función importante en la patogénesis del hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos, y que los pacientes con obesidad grave tienen incremento significativo de la actividad hepática de CYP 2E1. Algunos datos preliminares sugieren que el CYP4A11 está significativamente inducido en estos pacientes, quizás por las elevadas concentraciones de ácidos grasos de cadena larga y muy larga en el hígado. Los sujetos con obesidad grave tienen prevalencia significativamente más alta de apnea obstructiva del sueño; por tanto, la hipoxemia crónica intermitente puede tener función en la evolución a hígado graso no alcohólico por sus efectos hepáticos en

CYP o resistencia a la insulina. Estos pacientes consumen mayor cantidad de grasa dietética, lo que incrementa los niveles de estrés oxidativo, peroxidación de lípidos y mayor cantidad de carbohidratos que pueden exacerbar el grado de resistencia a la insulina.⁵⁰

Diabetes

Sin importar el IMC, la diabetes tipo 2 incrementa significativamente la prevalencia y gravedad de hígado graso no alcohólico.⁴⁴ Se ha visto la enfermedad de hígado graso no alcohólico en 62% de los pacientes con diabetes,¹⁹ y cualquier categoría de regulación alterada de la glucosa, se asocia con riesgo elevado de la misma. La diabetes en sujetos con hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo para fibrosis avanzada y cirrosis. Diferentes estudios han demostrado que la diabetes se relaciona con elevadas concentraciones de transaminasas, lo que incrementa el riesgo para cirrosis y carcinoma hepatocelular en la población general.⁴⁴ En una serie de 505 pacientes con obesidad grave, evaluados antes de gastroplastía, Luyckx y colaboradores⁶² estimaron los parámetros biológicos vinculados con resistencia a la insulina e intentaron correlacionar las anomalías biológicas con la coexistencia y gravedad de la esteatosis. Al comparar los pacientes sin hígado graso, los que padecían esteatosis tenían concentraciones significativamente más altas de glucosa en ayuno (5.5 vs

5.1 mmol/L, $p = 0.007$), insulina (144 vs 90 pmol/L, $p = 0.003$), triglicéridos (1.8 vs 1.3 mmol/L, $p = 0.002$) y TGP (28 vs 17 UI/L, $p = 0.001$) y anomalías metabólicas, especialmente los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2. La gravedad de la esteatosis se correlacionó positivamente con el IMC, la glucosa en ayuno, insulina, triglicéridos, TGP, TGO y GGT.

La OMS estima que la prevalencia de diabetes tipo 2 para el año 2025 será de 300 millones de individuos en todo el mundo.⁶³ En México, cerca de 8% de las personas adultas padece diabetes y la cuarta parte de los individuos afectados no sabe que sufre este trastorno. De acuerdo con el Informe de Salud del 2003, la diabetes se ha consolidado como la primera causa de muerte en este país. Se estima que 6.5 millones de mexicanos la padece y que cada dos horas mueren 11 sujetos. La prevalencia crece a 3% anual.⁶⁴

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia^{44,48} es un factor de riesgo conocido para infiltración grasa hepática; la hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta se asocian frecuentemente con infiltración grasa, y la alteración en los lípidos con el grado de esteatosis.⁴⁴ Harada y su grupo⁶⁵ reportaron un par de hermanos con hipercolesterolemia autosómica recesiva e hígado graso; tanto el hermano como la hermana tuvieron xantomas y aterosclerosis prematura. Ambos pacientes homocigóticos se diagnosticaron con hígado graso mediante biopsia y TAC a los 30 años de edad, sin que tuvieran factores de riesgo conocidos; esto indica que sólo la elevación de lípidos provoca el hígado graso no alcohólico.

Hipertensión

Existen pocos datos que vinculen a la enfermedad hepática con la hipertensión, pero sí que confirman que esta última incrementa la prevalencia de hígado graso no alcohólico en sujetos sin obesidad ni diabetes.⁴⁴

Enfermedad secundaria

Genética

La enfermedad de hígado graso no alcohólico puede tener un componente familiar,^{2,6} pues el estudio de Wilner y su grupo³¹ mostró que 16 de 90 pacientes tenían, al menos, un parente de primer grado con la enfermedad. Struben y colaboradores⁶⁶ detectaron 18 miembros afectados en ocho familias. Diferentes estudios se han dedicado a la

detección de genes alterados; el de Sreekumar y su grupo⁶⁷ señaló que 16 genes se expresaron de forma única (4 sobreexpresados y 12 subexpresados) en pacientes con cirrosis provocada por esteatohepatitis no alcohólica; los genes significativamente subexpresados incluyeron las especies implicadas en el mantenimiento de la función mitocondrial (superóxido dismutasa cobre/cinc, aldehído oxidasa y catalasa, glucosa 6-fosfatasa, alcohol deshidrogenasa, factor TU de elongación, metilglutaril CoA, acil CoA sintetasa, oxoacil CoA tiolasa, ubiquitina fracción C3 del complemento y la proteína relacionada con fibrinógeno derivada de hepatocitos), lo que potencialmente contribuye a la alteración de la sensibilidad a la insulina y afectación de la función mitocondrial (capacidad disminuida para la dismutación de especies reactivas de oxígeno).

Younossi y su grupo⁶⁸ encontraron desregulación en 19 de 34 genes expresados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, incluidos los asociados con el metabolismo de los lípidos y la reestructuración de la matriz extracelular; este análisis también resaltó la falta de regulación en la producción de triglicéridos hepáticos y la vía de cetogénesis. Detectaron que la contrarregulación de IGFBP1 fue el punto característico de esteatosis, más no fue típica en esteatohepatitis no alcohólica completamente desarrollada. Los hallazgos específicos en pacientes con esteatohepatitis fue la disminución en la expresión de FGL1 (implicada en la regeneración hepática) y adrenomedulina, que protege al hígado contra el estrés oxidativo; además, se detectó prominente actividad de los genes relacionados con el estrés oxidativo (catalasa y glutatión S-transferasa A4) en pacientes obesos con esteatohepatitis e hígado graso no alcohólicos.

El estudio de Chiappini y colaboradores⁶⁹ detectó fuerte sobreexpresión del gen TGFB1 (un importante mediador de las interacciones mesenquimatosas-epiteliales y la reestructuración de la matriz extracelular) en pacientes con hígado graso, además de alteraciones en la expresión de mensajeros intracelulares relacionados con la adhesión (colágeno XVIII, sindican 1, metaloproteína de matriz 23B, receptor C de IL-17 e Ig IL-1R). Estos hallazgos indican que la matriz extracelular está alterada desde etapas tempranas del padecimiento. Gallagher y colaboradores⁷⁰ encontraron tres subunidades de glutatión S-transferasa (los genes GSTP1, GSTA1 y GSTA2), cuyo blanco mitocondrial sugiere que los productos del metabolismo de la

peroxidación lipídica sirven como fuente principal de daño oxidativo, implicado en la patogénesis del hígado graso no alcohólico. Younossi y su grupo⁷¹ detectaron la expresión paralela de genes y perfiles de proteomas en especímenes obtenidos de 98 pacientes con obesidad mórbida e hígado graso no alcohólico. Los autores encontraron que al usar un umbral doble, sólo la comparación entre esteatohepatitis no alcohólica contra esteatosis reveló una expresión significativamente diferente de genes (IGFBP1 y FACL4) que estuvieron contra y sobre regulados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, respectivamente.

Los pacientes heterocigóticos para la proteína trifuncional mitocondrial defectuosa (complejo enzimático que cataliza la β -oxidación de ácidos grasos libres) tienen activación reducida de la vía de señalización de insulina y alteración en la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos libres, por lo que padecen resistencia a la insulina y esteatosis hepática. El tratamiento con N-acetilcisteína, un acarreador y donador endógeno de óxido nítrico y potente inhibidor de la peroxidación lipídica, protege a la mitocondria y previene la esteatohepatitis no alcohólica en ratones.³⁹ Taniai y colaboradores⁷² encontraron la sobreexpresión de 304 genes en el tejido hepático de pacientes con fibrosis avanzada, y que los mismos se relacionaban con reestructuración de la matriz extracelular,

estrés oxidativo e inhibición de la colagenasa. En virtud de la función biológica de estas moléculas, los hallazgos demuestran una base transcripcional o pretranscripcional para disminuir la actividad de la colagenasa y la respuesta al estrés oxidativo, y que pueden tener función importante en la evolución de la esteatohepatitis no alcohólica. El aumento en la expresión de genes implicados en el estrés oxidativo y la apoptosis de hepatocitos, también pueden ser mecanismos importantes para provocar carcinoma hepatocelular en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Los genes asociados con hígado graso no alcohólico se muestran en los cuadros 8 y 9.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se asocia con las siguientes alteraciones genéticas:

a) *Abetalipoproteinemia*:^{47,48,75} alteración ocasionada por mutación de la proteína de transferencia de triglicérido microsómico (MTTP).^{47,76} La variación provoca que el organismo sea incapaz de producir lipoproteínas LDL y VLDL, y quilomicrones. Afecta a pacientes de uno y otro sexo; sin embargo, es más frecuente en hombres (70%). Los pacientes con este síndrome son incapaces de digerir las grasas, lo que resulta en neuropatía y ataxia.⁴⁷ El estudio de Bernard y colaboradores⁷⁶ determinó la relación entre un polimorfismo funcional en la región promotora del gen

Cuadro 8. Genes candidatos potencialmente implicados en la enfermedad de hígado graso no alcohólico^{73,74}

Categoría de genes	Ejemplos
Determinantes de la magnitud y el patrón de los depósitos grasos	11 β HSD-1, receptor de glucocorticoide, β 2-adrenorreceptor, genes lipodistróficos
Determinantes de sensibilidad a la insulina	Adiponectina, resistina, genes de receptores de insulina, PPAR γ
Implicados en la síntesis, almacenamiento y exportación hepática de lípidos	Leptina, adiponectina, SREBP-1c, SCD-1, apolipoproteínas B y E, MTP
Implicados en la oxidación hepática de ácidos grasos	Adiponectina, PPAR α , Acyl-CoA oxidasa, CYP2E1 y CYP4A
Promotores de la generación de especies oxidantes.	HFE, TNF- α
Codifican proteínas implicadas en la respuesta al estrés oxidativo.	SOD2, UCP2, MAT1A
Citocinas	IL-10, TNF α
Codifican para receptores de endotoxinas	CD14, NOD2, TLR4
Relacionados con fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico	CTGF, leptina, adiponectina, angiotensinógeno, noradrenalina

11 β -HSD-1: 11 β hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 1; CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo; CYP: citocromo P450; MAT: adenosiltransferasa de metionina; MTP: proteína microsomal de transferencia de triglicéridos; PPAR: receptor peroxisomal de proliferación; SCD-1: estearoil CoA desaturasa-1; SOD2: superóxido dismutasa-2; SREBP: proteína de unión de elementos reguladora de esterolos; TLR4: receptor tipo-peaje; UCP2: proteína de desacoplamiento-2.

Cuadro 9. Actividades específicas de los genes probablemente responsables del hígado graso no alcohólico⁷³**Genes que influyen en la adiposidad y resistencia a la insulina**

11 β HSD-1	Convierte la cortisona en cortisol. Se expresa en elevadas concentraciones en el tejido adiposo visceral, comparado con el periférico; su sobreexpresión genera un fenotipo con diferentes características del síndrome metabólico, incluida la esteatosis y resistencia a la insulina.
Lipodistróficos	Los pacientes con lipodistrofia tienen grave deficiencia o ausencia de tejido adiposo periférico, pero generan una esteatosis hepática marcada que puede asociarse con esteatohepatitis no alcohólica. Son gravemente resistentes a la insulina. El factor de adipocitos que falta es muy probablemente leptina.
Pro12Ala PPAR γ 2	Los polimorfismos mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen el riesgo de diabetes tipo 2.
Calpain 10	Los polimorfismos se asocian con resistencia a la insulina
Adiponectina	Sensibilidad a la Insulina

Genes que influyen en la gravedad de la esteatosis

SCD-1	La estearoil CoA desaturasa convierte los ácidos grasos saturados en monoinsaturados y es decisiva para la síntesis hepática de triglicéridos.
SREBP -1c	Transcriptor maestro de todos los genes implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos.
Leptina	Ejerce su efecto antiesteatósico al regular negativamente la estearoil CoA desaturasa y la proteína de unión de elementos reguladora de esteroles.
Adiponectina	Ejerce su efecto antiesteatósico, y posiblemente la sensibilización a la insulina, mediante la activación de AMP cinasa y receptores de proliferación peroxisomal- α , que resulta en disminución de la síntesis de ácidos grasos (inhibición de acetil CoA carboxilasa) e incremento de la oxidación de los mismos.
Apo B	Es un paso determinante en el empacamiento de triglicéridos a VLDL para ser exportadas del hígado; su síntesis está disminuida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y su gen es polimórfico.
Apo E	Importante regulador del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. La sobreexpresión de su forma mutante en ratones (ApoE3-Leiden) provoca esteatosis y VLDL alteradas. Un estudio reciente reportó la asociación entre los genotipos de ApoE y riesgo de fibrosis en pacientes con el virus de la hepatitis C.
Proteína trifuncional mitocondrial	Es decisiva para la síntesis y secreción de VLDL en el hígado e intestino. Una de las mutaciones del gen se asocia con abetalipoproteinemia.

Genes que influyen en la oxidación de ácidos grasos

Acil-CoA oxidasa de lípidos (AOX)	Enzima inicial del sistema de β -oxidación peroxisomal. Su mutación provoca esteatohepatitis no alcohólica microvesicular grave.
Receptor peroxisomal de proliferación-alfa (PPAR α)	Regula la transcripción de diversos genes que codifican para enzimas implicadas en la β -oxidación mitocondrial, β -oxidación peroxisomal y ω -oxidación microsomal de ácidos. Cualquier mutación de PPAR asociada con esteatohepatitis no alcohólica debe relacionarse con pérdida de la función o expresión reducida del gen.

Genes que influyen en la magnitud del estrés oxidativo

HFE	La mutación del gen C282Y HFE incrementa el índice hepático de hierro y la gravedad de la fibrosis. Otra mutación ocurre en el gen H63D. Puede que el genotipo HFE ejerza un efecto débil en la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, pero no hay estudios suficientes para determinarlo.
SOD2	Uno de los polimorfismos se asocia con la gravedad de la fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico.
UCP2	Componente de la respuesta mitocondrial al estrés oxidativo

Genes que influyen en la cantidad o efecto del TNF- α

Adiponectina	Ejerce algunos efectos al inhibir y antagonizar la liberación del TNF- α .
--------------	---

Genes que influyen en la gravedad de la fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico

TGF- β 1	El único estudio disponible reporta que los pacientes obesos que heredan ambos polimorfismos pueden ser más susceptibles a fibrosis avanzada.
Angiotensinógeno	

- MTTP (-493 G/T) y las características biológicas de esteatohepatitis en 271 pacientes con diabetes tipo 2. Encontraron que el genotipo MTTP se asoció de forma independiente con la concentración de transaminasa glutámico pirúvica, el género e IMC; el alelo G (responsable de la disminución de la transcripción del gen MTTP) tiende a incrementar la concentración intrahepática de triglicéridos, lo que provoca susceptibilidad genética para esteatohepatitis.
- b) *Hipobetalipoproteinemia*:^{47,77} es una alteración autosómica dominante con características sobresalientes de concentraciones reducidas de apo B y lipoproteínas que contienen apo B (menos de la quinta centiles).^{44,78} Se asocia significativamente con hígado graso, pero es independiente de la resistencia a la insulina, lo que sugiere que la patogénesis puede ser diferente según su origen. La acumulación de grasa en el hígado de pacientes con hipobetalipoproteinemia se determina por el defecto, *per se*, en el gen apol y los hace particularmente susceptibles a los efectos de adiposidad y resistencia a la insulina.⁴⁴
- c) *Lipodistrofia congénita generalizada*:^{47,79} también conocida como síndrome de Berardinelli-Seip (lipodistrofia diabética), es una rara alteración metabólica con falta casi total de tejido adiposo, desde el nacimiento o infancia temprana. Hace poco se identificaron los genes seipin y AGPAT2 (acil-glicerol-3-fosfato-acil-transferasa, isoforma 2) como causantes de la alteración. Las mutaciones de seipin se encontraron en familias europeas y del Medio Oriente, y las de AGPAT2 en africanas, predominantemente. Los pacientes con lipodistrofia congénita generalizada muestran grave resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia e hígado graso, como consecuencia de la reducción masiva de tejido adiposo. Las concentraciones de leptina están muy disminuidas. El hígado graso disminuye, estrictamente, con dieta baja en grasas.^{80,81}
- d) *Hepatoesteatosis familiar*:^{47,48,79} en algunos casos se asocia con concentraciones muy altas de lípidos totales y ácidos grasos. Los pacientes suelen tener ictericia y evolucionar a kernicterus; todos los casos se han reportado en varones, que fallecen durante el periodo neonatal.⁸²
- e) *Galactosemia*.^{47,48,79}
- f) *Enfermedades por acumulación de glucógeno*.^{47,48,79}
- g) *Intolerancia hereditaria a la fructosa*.^{47,48,79}
- h) *Homocistinuria*.^{47,48,79}
- i) *Síndrome de Prader-Will*:^{47,79} micropérdida del cromosoma 15q12, por parte del padre, que se asocia con obesidad excesiva, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos.⁸³
- j) *Deficiencia sistémica de carnitina*.^{47,48,79}
- k) *Tirosinemia*.^{47,48,79}
- l) *Síndrome de Refsum*:^{47,79} defecto en la β-oxidación mitocondrial con herencia autosómica recesiva. El defecto se encuentra en el gen PAH (codifica la enzima fitanoil CoA oxidasa), lo que resulta en ictiosis, polineuritis crónica, retinitis pigmentosa, anosmia, sordera, anomalías óseas, cambios electrocardiográficos y hepatomegalia. Las concentraciones de colesterol HDL y LDL están moderadamente reducidas.⁸³
- m) *Síndrome de Shwachmann*:⁴⁷ alteración autosómica recesiva, con insuficiencia pancreática, neutropenia, alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos, distostosis metafisial, deficiencia en el crecimiento, y afectación del hígado y riñón.⁸³
- n) *Enfermedad de Wilson*:^{4,47,48,79} se origina por alteración del gen (ATP7B) de la región 13q14. Ocasiona almacenamiento de cobre en el hígado, cerebro, riñón y la córnea (anillo de Kayser-Fleischer); su descubridor, Kinnear Wilson, reportó la enfermedad familiar, que se distingue por disfunción neurológica progresiva relacionada con enfermedad hepática crónica y anomalías corneales; también encontró que algunos hermanos más jóvenes que los pacientes con enfermedad de Wilson fallecían por algún padecimiento hepático grave sin experimentar alteraciones neurológicas.⁴⁸
- o) *Esprue celíaco*:⁵ aparece en sujetos genéticamente predisponentes, como fenómeno inmunológico en contra de la gliadina (una proteína del gluten, principalmente de trigo, cebada y centeno). La reacción ocasiona una respuesta inflamatoria en el intestino.⁴⁷

Fármacos

La esteatohepatitis inducida por medicamentos constituye una pequeña fracción de los casos, quizás menos de 2%. Algunos medicamentos ocasionan la tétrada clásica de hallazgos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica:

esteatosis, necrosis en forma de degeneración en balonamiento, inflamación lobular y fibrosis; sin embargo, otros medicamentos provocan lesiones similares, además de fosfolipidosis. Las lesiones suelen asociarse con esteatohepatitis inducida por medicamentos y estar implicadas en las etapas de evolución de la enfermedad, según la cronicidad de la exposición.⁸⁴ Los fármacos específicos ocasionan patrones especiales de daño hepático microscópico, depende del organelo y las reacciones bioquímicas que se afectan dentro de éste. Algunos medicamentos producen fosfolipidosis, un trastorno lisosomal adquirido que puede no tener consecuencias patológicas. Otros fármacos causan esteatosis pura, que en individuos crónicamente expuestos con susceptibilidad (obesidad, diabetes, hiperlipidemia) los predispone a esteatohepatitis no alcohólica. Por último, otros compuestos causan fosfolipidosis y esteatohepatitis (cuadro 10).^{84,85}

Ferritina: la función de los depósitos de hierro en la patogénesis del hígado graso no alcohólico ha generado gran interés y diversas discusiones.^{42,93,94} Los estudios bioquímicos han demostrado sobrecarga de hierro en pacientes con hígado graso no alcohólico (concentraciones anormales de ferritina en 40-58%), por lo que sugiere ser un marcador de resistencia a la insulina. Moirand y colaboradores⁹⁵ fueron los primeros en relacionar la sobrecarga hepática de hierro con las características clínicas de resistencia a la insulina, sin importar el daño hepático. El estudio de Marchesini y su grupo⁴² confirmó que los índices de sobrecarga de hierro (aumento de ferritina, transferrina insaturada baja y aumento en la saturación de transferrina) se encuentran en la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico y que una proporción muy baja son heterocigóticos para la mutación His63Asp del gen HFE de hemocromatosis. Tres estudios evaluaron sus mutaciones

Cuadro 10. Medicamentos que originan o exacerbar la enfermedad de hígado graso no alcohólico⁸⁵ (continúa en la siguiente página)

Fármacos	Acción y efectos
4,4'-diethylaminoetoxihexestrol ^{4,48}	Antiarrítmico ⁴⁹
Ácido valproico ^{4,86}	Anticonvulsivo. ⁴⁹ Esteatosis microvesicular ^{84,86}
Metildopa ⁵	Antihipertensivo ⁴⁹
Alopurinol ⁵	Antiuricémico ⁴⁹
Amiodarona ^{2,4-7,38,46-48,79,86,87}	Antiarrítmico y antianginoso. ⁸⁶ Independientemente causa esteatohepatitis. ⁸⁴ Se acumula en los lisosomas del hepatocito y forma grandes inclusiones, similares a anillos concéntricos de mielina (cuerpos pseudomielínicos o mielínicos); dan la apariencia de hepatocitos espumosos.
Ampicilina ⁸⁶	Antibiótico. ⁴⁹ Induce esteatosis por alteración de la β-oxidación. ⁸⁶
Antifúngicos ⁸⁶	El fluconazol y ketoconazol inducen esteatosis, y pueden contribuir a la fibrosis. ⁸⁶
L-asparaginasa ^{47,48,79}	Quimioterápico para leucemia linfocítica aguda. ⁴⁹
Aspirina ^{84,86}	Antinflamatorio no esteroide. ⁴⁹ Esteatosis microvesicular. ⁸⁴
Azacitidina ^{47,48,79}	Quimioterápico para síndromes mielodisplásicos. ⁴⁹
Azaserina ^{47,48,79}	Agente anticitostásico de la familia de los antimetabolitos. Se prescribe como inmunosupresor en enfermedades autoinmunitarias y algunos tipos de cáncer. ⁴⁹
Azauridina ^{47,79}	Antimetabolito antineoplásico. ⁴⁹
Bleomicina ^{47,48,79}	Antibiótico antimetabolito prescrito en pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoma de testículo, cabeza y cuello, cuello uterino, piel, pene y recto; exudados pleurales y peritoneales por infiltración maligna. ⁴⁹
Bloqueadores de canales de calcio ^{4,86}	Reporte de casos: ⁴ diltiazem, ^{46,84,86} nifedipino, ^{6,7,84,86} verapamilo. ⁸⁴ Ocasionan esteatohepatitis pura, ⁸⁴ con lesión mitocondrial que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica. ⁸⁶
Cloroquina ^{4,84}	Antipalúdico y amebicida extraintestinal. ⁴⁹ Inicia la fosfolipidosis sin esteatosis o esteatohepatitis. ⁸⁴
Corticoesteroides ^{4-7,46-48,79,84,86,88}	Antiinflamatorios. ⁴⁹ Exacerban la esteatohepatitis no alcohólica de base. Los glucocorticoides producen esteatosis macrovesicular y esteatohepatitis pura, que resulta en diabetes mellitus e hipertrigliceridemia. ⁸⁴
Cumarina ^{47,49}	La prednisona induce esteatosis y puede provocar fibrosis. ⁸⁶
Dietiletilbestrol ⁸⁴	Anticoagulante. ⁴⁹
Dietilaminoetoxihexestrol ⁸⁴	Antineoplásico. ⁴⁹ Exacerba la esteatohepatitis no alcohólica de base y provoca esteatohepatitis pura. ⁸⁴
Estrógenos sintéticos ^{4,6,7,47,48,79,84,89}	Vasodilatador coronario ⁴⁹ que induce fosfolipidosis y esteatohepatitis. ⁸⁴ No está disponible en México. Exacerban la esteatohepatitis no alcohólica de base y generan esteatosis macrovesicular, por la inhibición de la β-oxidación mitocondrial. ⁸⁴

Cuadro 10. Medicamentos que originan o exacerbar la enfermedad de hígado graso no alcohólico⁸⁵ (continuación)

Fármacos	Acción y efectos
Bromuro de etilo ^{47,48}	Anestésico ⁴⁹
Etionina ^{47,48,79}	Antimetabolito y antagonista de metionina. ⁴⁹ Altamente tóxica y potencialmente carcinogénica ⁷⁹
Fenitoína ⁸⁶	Anticonvulsivo ⁴⁹ que induce lesión mitocondrial y esteatosis ⁸⁶
Halotano ⁵	Anestésico ⁴⁹
Ibuprofeno ^{84,86}	Antinflamatorio no esteroide. ⁴⁹ Esteatosis microvesicular ⁸⁴
Isoniazida ^{5,86}	Antituberculoso. ⁴⁹ Induce esteatosis por alteración de la β -oxidación ⁸⁶
Metotrexato ^{2,5,47,48,79}	Antimetabolito. ⁴⁹ Esteatosis blanda con fibrosis progresiva según el tiempo de exposición; la inflamación, de existir, es mínima, por tanto, se considera que no ocasiona esteatohepatitis ⁸⁴
Orotato ^{47,48,79}	Sal del ácido orótico que se utiliza para depositar minerales en el interior de la célula, con la finalidad de asegurar la mineralización ⁷⁹
Perhexilina ^{5-7,84,90}	Antiangular que genera esteatohepatitis con fosfolipidosis. ⁸⁴ No está disponible en México
Puromicina ^{47,48,79}	Antibiótico antimetabolito ⁴⁹
Tacrina ⁸⁴	Se prescribe en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Fosfolipidosis pura ⁸⁴
Tamoxifeno ^{5,38,46,48,84,86}	Antineoplásico. ⁴⁹ Induce esteatosis ⁸⁶ y exacerbar la esteatohepatitis no alcohólica de base ⁸⁴
Terapia antirretroviral altamente activa (HAART) por sus siglas en inglés: Highly Active Antiretroviral Therapy) ^{38,46,48,84,86,91,92}	Inhibidores de proteasa: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir. Elevación de la concentración de enzimas hepáticas (grado 3-4) en 20% de los casos. Ritonavir es un factor de riesgo individual para provocar lesión hepática grave. ⁹² Pueden inducir esteatosis e hipertrigliceridemia al incrementar la síntesis hepática de triglicéridos ⁸⁴
Tetraciclinas ^{5,47,79}	Inhibidores nucleósidos-nucleótidos de la transcriptasa reversa: zidovudina, didanósido, fialuridina, zalcitabina. ^{84,92} Ocasionan esteatosis macro y microvesicular, y acidosis láctica grave ⁸⁴
Tiazolidinedionas ⁸⁶	Inhibidores de análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa: nevirapina. ^{84,92} Causa esteatosis macro y microvesicular, y acidosis láctica grave ⁸⁴
Vitamina A ⁸⁶	Antibiótico. ⁴⁹ Inhibe la β -oxidación mitocondrial ^{48,86} y ocasiona esteatosis microvesicular ⁸⁴
	La troglitazona y rosiglitazona pueden inducir daño mitocondrial y esteatosis ⁸⁶
	Induce esteatosis y, en algunos casos, fibrosis ⁸⁶

en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, pero sólo dos demostraron incremento en la prevalencia de las variaciones.^{37,93,96} Mendler y su grupo⁹⁷ describieron un síndrome de resistencia a la insulina con sobrecarga de hierro hepática, en el que 94% de los casos tenía algún componente del síndrome de resistencia a la insulina, con aumento de ferritina y saturación de transferrina normal o casi normal;⁵ sin embargo, la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico no tiene sobrecarga de hierro ni diferencias en las características clínicas relacionadas con el estatus férrico.⁴² Fargion y colaboradores⁹⁸ comprobaron que el incremento en la ferritina pronostica qué pacientes están en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica, pero diversos estudios señalan que no existe tal relación.⁴²

Diferentes causas de hígado graso no alcohólico

Las alteraciones que comprende este apartado se dividen en:

Quirúrgicas

- 1) Gastroplastía.^{4,6,48,99}
- 2) Puente yeyuno-ileal:^{4,6,12,38,47,48,79,100} en el decenio de 1980 esta intervención ocasionaba, en pacientes con obesidad mórbida, esteatohepatitis no alcohólica reversible mediante la prescripción de metronidazol. Cuando se practicaba un trasplante, recurría rápidamente.¹⁰¹
- 3) Puente yeyuno-cólico.⁴
- 4) Derivación biliopancreática.^{6,48,102}
- 5) Resección extensa del intestino delgado.^{4,6,48,103}

Nutricionales

- 1) Nutrición parenteral total.^{4,6,46,48,79,104}
- 2) Pérdida ponderal rápida.⁴
- 3) Desnutrición tipo Kwashiorkor.^{4,47,48,79}
- 4) Desnutrición tipo marasmo.^{47,48,79}
- 5) Ayuno prolongado.⁴⁸

Gastrointestinales

- 1) *Sobrecrecimiento de bacterias intestinales:*^{46,48,101,105,106} se ha propuesto que aumenta el estrés oxidativo hepático al incrementar la producción endógena de etanol y activación directa de citocinas inflamatorias,^{39,74} macrófagos hepáticos o ambos, por la vía de los lipopolisacáridos.⁷⁴ En el estudio de Wigg y colaboradores¹⁰¹ se encontró sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado en 50% de los casos con esteatohepatitis no alcohólica, con valores más altos de TNF- α . En cambio, Treiber y su grupo¹⁰⁷ estudiaron casos con y sin sobrecrecimiento bacteriano y no encontraron diferencias en el grado histopatológico de esteatosis, por lo que el papel del sobrecrecimiento bacteriano y los lipopolisacáridos es controversial.
- 2) *Diverticulosis del intestino delgado:*^{6,48} se asocia con sobrecrecimiento bacteriano.^{46,48,105}
- 3) *Enfermedad inflamatoria intestinal:*^{47,48}

Metabólicas

- 1) *Síndrome de Mauriac:*^{2,5} en pacientes diabéticos insulino-dependientes con mal control puede haber hepatomegalia por depósitos de glucógeno citoplasmico. Este síndrome se establece cuando hay características cushinoides, retraso en el crecimiento y pubertad retrasada. El hígado graso es poco frecuente en pacientes insulino-dependientes y es indicativo de mal control; proceso rápidamente reversible con el tratamiento insulínico adecuado. La hiperglucemia, la administración de insulina y el aumento de las concentraciones de la hormona contrarreguladora cortisol tienen una función importante en el almacenamiento de glucógeno, por sus acciones coordinadas con las enzimas glucógeno-fosforilasa y sintetasa, que estimulan la acumulación de glucógeno. El hipercortisolismo puede ser responsable del retraso en el crecimiento y la pubertad retardada.^{83,108}
- 2) *Hipotiroidismo.*³⁸
- 3) *Síndrome de ovario poliquístico:*^{38,109} se asocia con incremento de la resistencia a la insulina. El estudio de Setji y colaboradores,¹⁰⁹ efectuado en 200 mujeres, detectó elevación de transaminasas (15%). Al realizar la biopsia en seis casos se encontró esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis en todas las pacientes; concluyeron que la incidencia de hígado graso no alcohólico puede ser más alta, debido a la baja realización de

biopsias. La investigación de Kinkhabwala y su grupo¹¹⁰ demostró, mediante ultrasonografía, esteatosis hepática en 48 de 88 (55%) mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero sólo siete tenían elevación de transaminasas.

Síndromes lipodistróficos

- 1) *Lipodistrofia parcial:*⁴⁸ ausencia focal de tejido adiposo de origen múltiple y diversas manifestaciones, según la gravedad, causas y tiempo de evolución de la enfermedad.¹¹¹ En la actualidad, las formas más comunes de lipodistrofia son secundarias a la prescripción de inhibidores de proteasa, en el contexto de las terapias antirretrovirales altamente activas en pacientes con VIH, y aunque en estos suele ser parcial o focal la lipodistrofia, suele haber grados variables de afectación metabólica que pueden llegar a ser graves.¹¹²
- 2) *Síndrome de Weber-Christian:*^{2,4,6,47,48,79,113} alteración cutánea con características sobresalientes de inflamación recurrente de la capa grasa. En las áreas afectadas aparecen nódulos recurrentes eritematosos, algunas veces dolorosos, edematosos, subcutáneos y simétricos; las zonas con mayor afectación son las pélvicas. Este padecimiento suele asociarse con fiebre, malestar y artralgias, aunque también puede haber náusea, vómito, dolor abdominal, pérdida ponderal y hepatomegalia. Se desconoce su origen.^{114,115}
- 3) *Lipomatosis de Madelung:*² es una enfermedad muy rara y de causa indeterminada. Sus características sobresalientes son los depósitos simétricos, difusos e indoloros de grasa subcutánea en el área suboccipital, las mejillas, el cuello, los hombros y el tronco superior. Es frecuente en países mediterráneos. Los pacientes más afectados son los hombres de mediana edad y que consumen alcohol.^{116,117} Hay alteración en los receptores y posreceptores de insulina, con actividad biológica reducida de la hormona.¹¹⁸

Químicos

- 1) *Compuestos industriales.*^{2,5}
 - a) *Dicloroetileno:*^{47,48,79} se utiliza para elaborar adhesivos, fibras sintéticas, refrigerantes y empaques de alimentos.
 - b) *Flectol H:*^{47,79} plástico utilizado como componente de adhesivos para paquetes de alimentos.⁷⁹

- c) Safrole:^{47,48,79} se utiliza en cosméticos.⁴⁹
- 2) *Metales*: antimonio, bario, cromatos, fósforo, talio, uranio, elementos raros de número atómico bajo.⁴⁸
- 3) *Petroquímicos*.⁴⁸
- a) Hidrazina:^{47,48,79} combustible.
- 4) *Toxinas ambientales*.¹¹⁹
- a) Hipoglicinas:^{48,79} compuesto de la fruta *Ackee* de Haití que induce hipoglucemia mediante la inhibición de la gluconeogénesis, secundaria a la limitación de cofactores (CoA y carnitina) esenciales para la oxidación de ácidos grasos.⁷⁹
- 5) *Cirrosis infantil de la India*:⁴ enfermedad descrita en niños de 8 a 28 meses de la India, asociada con el consumo excesivo de cobre.¹²⁰

Misceláneas

- 1) Enfermedades peroxosomales.⁴
- 2) Mitocondriopatías.⁴
- 3) Anemia aguda:⁴⁸ puede ser congénita o adquirida.
- 4) Alteraciones inflamatorias crónicas: artritis reumatoide, lupus, etcétera.⁴⁶

REFERENCIAS

1. Salama RH, Nassar AY, Nafady AA, Mohamed HH. A novel therapeutic drug (copper nicotinic acid complex) for non-alcoholic fatty liver. *Liver Int* 2007;27(4):454-64.
2. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
3. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;122(3):91-100.
4. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996;80(5):1147-66.
5. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8(4):861-79.
6. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):521-33.
7. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
8. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration and potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1200-4.
9. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín* 2004;56(1):72-82.
10. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):399-420.
11. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34(4):686-93.
12. Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975;63(3):318-31.
13. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67(5):811-6.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
15. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):617-34.
16. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:251-60.
17. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):1-16.
18. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):501-19.
19. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(8):432-41.
20. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-8.
21. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Franciosi S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90(3):1578-82.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(2):484-97.
23. 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(4):1056-62.
24. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20(6):594-8.
25. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11(1):74-80.
26. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103-9.
27. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23(6):1464-7.
28. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-9.
29. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-62.
30. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, DeOliveira AG, DeMoura MC. Nonalcoholic fatty liver: another feature of the

- metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999;18(6):353-8.
31. Wilner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2957-61.
 32. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35(2):373-9.
 33. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-23.
 34. Harrison SA, Oliver DA, Torgerson S, Hayashi P, Neuschwander-Tetri B. NASH: clinical assessment of 501 patients from two separate academic medical centers with validation of a clinical scoring system for advanced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2003;34:511.
 35. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(7):71-79.
 36. Fishbein M, Cox S. Non-alcoholic fatty liver disease in a toddler. *Clin Pediatr (Phila)* (2004);43(5):483-5.
 37. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36(1):142-9.
 38. Choudhury J, Sanyal JA. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(4):349-62.
 39. Balistreri WF. Nonalcoholic fatty liver disease: insights and controversies. [en línea]. Medscape Today (2006). Dirección URL:< <http://www.medscape.com/viewarticle/536326>>.
 40. Caldwell SH, Hespenheide EE. Obesity and cryptogenic cirrhosis. In: Leuschner U, James O, Dancygier H, editors. Falk symposium: steatohepatitis (ASH and NASH). Volume 121. 1st ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2001;pp:151.
 41. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human diabetes. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
 42. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-50.
 43. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
 44. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):105-17.
 45. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-7.
 46. Kadayifci A, Merriman RB, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):119-40.
 47. Cecil RL, Bennett JC, Goldman L. Cecil textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004.
 48. Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH. Sleisinger and Fordtran: enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7^aed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2004.
 49. Sundaram V, Northup G, Nadkarni M. Metabolic syndrome is a major risk factor for NAFLD among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2006;130:824.
 50. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):535-47.
 51. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):575-94.
 52. World Health Organization. Core indicator. [en línea]. dirección URL: <http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm>.
 53. Villa AR, Escobedo MH, Méndez- Sánchez N. Estimación y proyección de la prevalencia de obesidad en México a través de la mortalidad por enfermedades asociadas. *Gac Med Mex* 2004;140(Supl. 2):S21-25.
 54. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004;40(2):475-83.
 55. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15(3):310-5.
 56. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15(8):1148-53.
 57. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, et al. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):226-32.
 58. Furuya CK, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(4):510-4.
 59. Kroh M, Liu R, Chand B. Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients. *Surg Endosc* 2007;21(11):1957-60.
 60. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, et al. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18(5):365-70.
 61. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):386-95.
 62. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, Dewé W, et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998;24(4):355-61.
 63. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
 64. Gaceta de Comunicación Interna de la Secretaría de Salud. [en línea]. Dirección URL: <http://www.salud.gob.mx/página_principal/archivos/gaceta_noviembre.pdf>.
 65. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2541-7.
 66. Strubin VM, Hespenheide EE, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108(1):9-13.
 67. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38(1):244-51.

68. Younossi ZM, Gorreta F, Ong JP, Schlauch K, et al. Hepatic gene expression in patients with obesity-related non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2005;25(4):760-71.
69. Chiappini F, Barrier A, Saffroy R, Domart MC, et al. Exploration of global gene expression in human liver steatosis by high-density oligonucleotide microarray. *Lab Invest* 2006;86(2):154-65.
70. Gallagher EP, Gardner JL, Barber DS. Several glutathione S-transferase isozymes that protect against oxidative injury are expressed in human liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2006;71(11):1619-28.
71. Younossi ZM, Baranova A, Ziegler K, Del Giacco L, et al. A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):665-74.
72. Taniai M, Hashimoto E, Tobari M. Hepatic gene expression in patients with NASH in relation to hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl. 2):767.
73. Day CP. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):673-91.
74. Edmison J, McCollough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):75-104.
75. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974;67(1):107-18.
76. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(8):995-9.
77. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Grisendi A, et al. Fatty liver in heterozygous hypobetalipoproteinemia caused by a novel truncated form of apolipoprotein B. *Gastroenterology* 1996;111(4):1125-33.
78. Ogata H, Akagi K, Baba M, Nagamatsu A, et al. Fatty liver in a case with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1997;92(2):339-42.
79. Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(1):45-61.
80. Ebihara K, Kusakabe T, Masuzaki H, Kobayashi N, et al. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2360-4.
81. Kronenberg HK, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Oxford: Elsevier, 2007.
82. Stephen A. Geller, Lydia M. Petrovic. Biopsy interpretation of the liver. 1st ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
83. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2007;pp:590.
84. Stravitz RT, Sanyal A. Drug induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):435-51.
85. Diccionario de especialidades farmacéuticas. [en línea]. Dirección URL: <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6>.
86. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):634-59.
87. Poucell S, Iretton J, Valencia-Mayoral P, Downar E, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immunohistochemical, and electron microscopic studies. *Gastroenterology* 1984;86(5 Pt. 1):926-36.
88. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y, Ichinoe A. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long term glucocorticoid therapy. *Acta Hepatogastroenterol* 1977;24(6):415-8.
89. Seki K, Minami Y, Nishikawa M, Kawata S, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis" induced by massive doses of synthetic estrogen. *Gastroenterol Jpn* 1983;18(3):197-203.
90. Pessaire D, Bichara M, Degott C, Potet F, et al. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1979;76(1):170-7.
91. Fortgang IS, relistos PC, Chaisson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1433-6.
92. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):475-99.
93. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114(2):311-8.
94. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30(4):847-50.
95. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349(9045):95-97.
96. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31(3):421-9.
97. Mendlar MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117(5):1155-63.
98. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2448-55.
99. Hamilton DL, Vest TK, Brown BS, Shah AN, et al. Liver injury with alcoholic like hyalin after gastroplasty for morbid obesity. *Gastroenterology* 1983;85(3):722-6.
100. Peters RL. Hepatic morphologic changes after jejunoileal bypass. *Prog Liver Dis* 1979;6:581-94.
101. Wigg A, Roberts-Thomson I, Dymock R, McCarthy P, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48(2):206-11.
102. Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;88(2):775-9.
103. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980;79(1):131-7.
104. Fleming CR. Hepatobiliary complications in adults receiving nutrition support. *Dig Dis* 1994;12(4):191-8.
105. Nazim M, Stamp G, Hodgson HJ. Non-alcoholic steatohepatitis associated with small intestinal diverticulosis and bacterial overgrowth. *Hepatogastroenterology* 1989;36(5):349-51.
106. Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability,

- and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2002;50(1):136-8.
107. Treiber G, Weigt J, Kolfenbach S. The role of bacterial overgrowth in patients with NAFLD. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl. 2):823-7.
108. Van Steenbergen W, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl. 3):27-36.
109. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1741-7.
110. Kinkhabwala SV, Futterweit W. Nonalcoholic fatty liver disease in lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. Poster presentation at the 3rd Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, CA, 2005, p 13 (Poster 9).
111. Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008;106(2):53-62.
112. Sevastianova K, Sutinen J, Kannisto K, Hamsten A, et al. Adipose tissue inflammation and liver fat in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E85-91.
113. Kimura H, Kako M, Yo K, Oda T. Alcoholic hyalins (mallory bodies) in a case of Weber-Christian disease: electron microscopic observations of liver involvement. *Gastroenterology* 1980;78(4):807-12.
114. Moraes AJ, Soares PM, Zapata AL, Lotito AP, et al. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Int* 2006;48(1):48-53.
115. Levy ML, Lifshitz O. Weber-Christian disease. [en línea]. E Medicine (2006). Dirección URL: <<http://www.emedicine.com/ped/TOPIC2429.HTM>>.
116. Chuang CC, Cheng YF, Chang HP, Lin CZ. Madelung's disease. *J Chin Med Assoc* 2004;67(11):591-4.
117. Plotnicov NA, Babayev TA, Lamberg MA, Altonen M, Syrjanen SM. Madelung's disease (benign symmetric lipomatosis). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(2):171-5.
118. Carranza MC, Simón MA, Torres A, Romero B, Calle C. Changes in the mechanism of action of insulin on fatty tissue accumulations in lipomas, Madelung's lipomatosis and liposarcoma. *An Med Interna* 1992;9(12):598-602.
119. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):184-95.
120. Narchi H. Idiopathic copper toxicosis. *J Pediatr* 2000;137(3):440.