



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente

Aguilera-Méndez, Asdrúbal

Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 6, 2018

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457758893007>

Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente

Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease

Asdrúbal Aguilera-Méndez
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo,
México
amendez@umich.mx

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457758893007>

Recepción: 06 Febrero 2017
Aprobación: 07 Junio 2017

RESUMEN:

La alteración del metabolismo lipídico hepático puede originar una acumulación excesiva de lípidos y llevar a la aparición de esteatosis hepática, que cuando no está relacionada con un consumo crónico de alcohol, se le conoce como enfermedad del hígado graso no alcohólico. Se trata de un padecimiento con una fisiopatología compleja y con varias fases, que abarcan diferentes grados de complejidad y severidad: esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y, en algunas ocasiones, hasta cáncer hepático. Además, esta enfermedad es difícil de diagnosticar y pasa inadvertida hasta que presenta complicaciones. También está relacionada con otros padecimientos metabólicos como la obesidad, diabetes, dislipidemias, resistencia a la insulina y síndrome metabólico; las cuales son un problema de salud pública a nivel nacional y mundial. En esta revisión, se analizó la fisiopatología, su relación con enfermedades metabólicas, factores genéticos, factores de riesgo asociados, epidemiología, las manifestaciones clínicas, diagnóstico y el tratamiento farmacológico actual de la esteatosis hepática no alcohólica.

PALABRAS CLAVE: Hepatopatías, Hígado Graso, Diagnóstico.

ABSTRACT:

Alteration of hepatic lipid metabolism can originate an excessive accumulation of lipids and lead to hepatic steatosis emergence and when not related to chronic alcohol consumption, it is known as non-alcoholic fatty liver disease. Being a disease with a complex pathophysiology and with several phases, which encompass different degrees of complexity and severity: simple steatosis, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and in some cases even liver cancer. Besides, this disease is difficult to diagnose and asymptomatic until it presents complications. As well is related to other metabolic diseases such as obesity, diabetes, dyslipidemias, insulin resistance and metabolic syndrome. Which are a public health problem at the national and global levels. In this review, the pathophysiology, its relationship with metabolic diseases, genetic factors, associated risk factors, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and current pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease were analyzed.

KEYWORDS: Liver Diseases, Fatty Liver, Diagnosis.

A la esteatosis hepática se le denomina enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) y es la enfermedad hepática crónica más común. Es una condición clínico-patológica caracterizada por la acumulación de lípidos en el hígado que genera daños similares a los producidos por el consumo de alcohol, pero en individuos sin historial de consumo crónico. Histológicamente se caracteriza por una acumulación de lípidos, macro o microvesicular, mayor a 5% del peso total del hígado.^{1,2}

La NAFLD es un término general que abarca una gama de alteraciones hepáticas. La esteatosis hepática simple tiene pocas complicaciones; sin embargo, si no es tratada puede progresar a esteatohepatitis (NASH, por sus siglas en inglés, *Nonalcoholic Steatohepatitis*), la cual a su vez si no es controlada, puede continuar a fibrosis y ser un factor de riesgo alto para cirrosis y cáncer hepático.^{3,4} De acuerdo con su origen la NAFLD se clasifica en: 1) *primaria*, asociada a los padecimientos del síndrome metabólico, como la obesidad, la diabetes tipo 2, la dislipidemia y la resistencia a la insulina; 2) *secundaria*, incluye una causa inmediata como la cirugía yeyunoileal de *bypass*, el efecto de ciertos medicamentos (glucocorticoides, tamoxifeno, metotrexato

y antiestrógenos), enfermedades metabólicas (lipodistrofia y enfermedad de Weber-Christian) o por otras causas diversas (infección por el VIH y hepatotoxinas).¹

PATOGÉNESIS

La NAFLD es una enfermedad multifactorial con una compleja fisiopatología producida por un desbalance en la adquisición y remoción de los triglicéridos en el hígado.⁴ A pesar de la estrecha relación entre la acumulación de triglicéridos (TG) y la resistencia a la insulina, existe controversia acerca de si la resistencia es responsable de la excesiva deposición de grasa en el hígado, o si el aumento en el contenido de TG es un requisito previo para la desarrollo de la resistencia a la insulina.³

Day *et al.* describieron una teoría para tratar de explicar la etiología de la esteatosis hepática, llamada *hipótesis del doble impacto*.⁵ En el primer impacto, la resistencia a la insulina provoca un cambio metabólico aumentando la lipólisis en el tejido adiposo y creando un mayor flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Esto provoca un aumento en la reesterificación de ácidos grasos y en la lipogénesis hepática de novo. También existe un decremento en la oxidación de ácidos grasos y una disminución en la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El segundo impacto aparece cuando la acumulación de lípidos llega a ser tóxica e induce una respuesta de estrés oxidativo en el hígado, involucrando procesos de inflamación. El estrés oxidativo origina la liberación de catepsinas lisosomales, la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico y la apoptosis celular, produciendo así la inflamación que activa a las células estrelladas (células de Ito o adipocitos hepáticos) y el depósito de colágeno en los sinusoides hepáticos, siendo muy variable la posibilidad del hígado de recuperarse de este daño.⁵ Esto puede resultar en muerte celular necrótica, apoptosis y conducir a esteatohepatitis y, posteriormente, a fibrosis. Lo cual a su vez predispone a la aparición de cirrosis y en muchos casos puede derivar a hepatocarcinoma (**figura 1**).^{3,4}

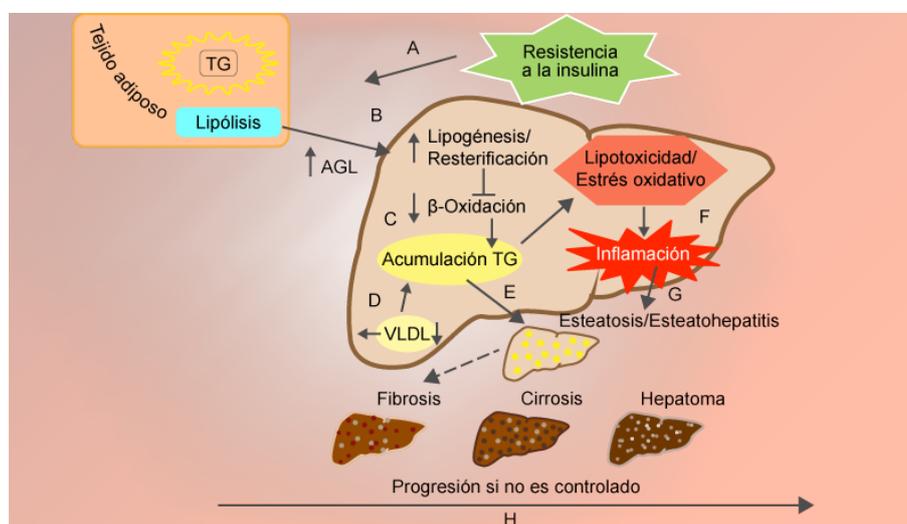


FIGURA 1

Patogénesis de la esteatosis no alcohólica y sus complicaciones.

- A) Por la resistencia a la insulina se reduce el efecto antilipolítico de la insulina e incrementa la lipólisis. B) El incremento en la lipólisis aumenta el flujo de ácidos grasos libres (AGL) hacia el hígado. C) La mayor cantidad de ácidos grasos incrementa la lipogénesis y la reesterificación, reduciéndose al mismo tiempo la oxidación de los ácidos grasos y ocasionando una acumulación de triglicéridos (TG). D) Existe una reducción en la exportación de triglicéridos, lo que contribuye a la acumulación de TG. E) La acumulación excesiva de triglicéridos por arriba del 5% del peso total del hígado origina la esteatosis hepática no alcohólica. F) La acumulación excesiva de TG provoca un lipotoxicidad y un estrés oxidativo. G) La inflamación crónica desencadena la esteatohepatitis. H) Si la esteatohepatitis no es controlada adecuadamente, puede progresar a fibrosis, cirrosis y cáncer hepático

En un estudio realizado en pacientes con síndrome metabólico, se demostró que una alteración en la respuesta de las proteínas no plegadas (UPR) participa en el desarrollo de la NAFLD y NASH, específicamente la NASH está asociada con alteraciones en la producción de la proteína-1 de unión a caja X *spliced* (s) (XBP-1s) y la activación de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK).⁶

Desde hace 20 años se ha relacionado el incremento en la proliferación y la permeabilidad de la microbiota intestinal con la NAFLD, tanto en pacientes como en modelos murinos. Se ha propuesto que la endotoxemia es un factor que contribuye a la NASH, a través de la cascada de señalización del receptor-4 parecido a Toll (TLR4), un receptor que participa en respuesta proinflamatoria y se encuentra asociado a resistencia a la insulina.⁷ Bäckhed *et al.* también encontraron que al transplantar la porción distal del intestino (*caecum*) de ratones con una microbiota elevada a ratones con una microbiota reducida, aumenta el peso corporal de estos últimos y el contenido de grasa hepática. Además, observaron un incremento en la absorción de monosacáridos en la luz intestinal, lo cual promueve la síntesis de novo de ácidos grasos por aumento en la actividad de las enzimas sintasa de ácidos grasos (FAS) y Acetil-CoA carboxilasa-1 (ACC-1).⁸

La proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP, por sus siglas en inglés *Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) también juega una función importante en la NAFLD. En ratones se ha observado que la inhibición de su actividad resulta en una lipidación incompleta de las partículas de apolipoproteína B100 (apo B100) y una disminución en la secreción de VLDL, lo que genera una acumulación de triglicéridos en el hígado y promueve la esteatosis.⁹

ESTEATOHEPATITIS

La esteatohepatitis es una manifestación de la NAFLD y presenta características histológicas específicas: inflamación lobulillar, balonización e infiltración inflamatoria aguda o crónica con variación en la intensidad y daño hepatocelular, con o sin fibrosis y cuerpos de Mallory. El daño se presenta principalmente en la zona 3 o perivenular.¹⁰

La progresión a NASH en la población con esteatosis hepática simple no está totalmente entendida y se sugiere la intervención de factores adicionales en su génesis. Mientras que la esteatosis simple es relativamente benigna, con una tasa de mortalidad de 0-3%, la presencia NASH tiene 17.5% de riesgo de mortalidad. En este contexto se reportó que hasta 50% de los pacientes con NASH desarrollan fibrosis, 15% cirrosis y 3% progresaron hasta la falla hepática terminal.¹¹

En la NASH se ha observado un aumento en la expresión del citocromo 2E1 (CYP2E1), una proteína de la superfamilia del citocromo P450 que cataliza reacciones involucradas en el metabolismo de fármacos y en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Esto origina un aumento en la producción de radicales libres que inducen la lipoperoxidación de los lípidos de membrana del hepatocito y un decremento en la expresión del glutatión. La oxidación origina la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y fomenta la progresión de esteatosis hepática simple a NASH por medio de tres posibles mecanismos: a) lipoperoxidación; b) inducción de citocinas y/o adipocinas; c) inducción de ligandos para la vía de señalización de Fas (receptores que activan la cascada de señalización de las caspasas en la apoptosis).²

RELACIÓN DE LA NAFLD CON ENFERMEDADES METABÓLICAS

Existe una clara asociación entre la diabetes tipo 2 y la NAFLD, se estima que hay una prevalencia entre 60-80% de NAFLD en los pacientes con diabetes tipo 2.^{12,13} También se ha demostrado que la obesidad, la acumulación de grasa visceral,¹³ la resistencia a la insulina, la hipertensión y las dislipidemias son factores de riesgo para la esteatosis hepática.^{14,4} La NAFLD se relaciona fuertemente con el síndrome metabólico y se

considera una manifestación clínica del síndrome metabólico.¹⁵ Sin embargo, no todas las personas obesas acumulan lípidos en el hígado y se sabe que su contenido es independiente de la edad, sexo e índice de masa corporal. De igual forma, no todos los pacientes con NAFLD tienen diagnóstico de síndrome metabólico.¹⁶

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Existen otras condiciones endocrinas que están relacionadas en menor grado con la NAFLD: hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo y el síndrome poliquístico ovárico. La esteatosis también se ha asociado a enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, adenomas colónicos, hiperuricemia, deficiencia de vitamina D, hiperferritemia y esteatosis pancreática.¹⁷ Además, se ha determinado que pacientes con esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HC).¹⁸ También la edad y los depósitos hepáticos de hierro son otros factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma a partir de una NASH.¹⁷

FACTORES GENÉTICOS

Además de factores ambientales asociados a las enfermedades relacionadas con la esteatosis, existe también un aspecto genético que regula la susceptibilidad a padecerla. La heredabilidad ha sido demostrada en varios estudios epidemiológicos de familias, gemelos y en estudios de serie casos, revelando una amplia variabilidad inter-étnica e inter-individual.^{19,4}

Por estudios de secuenciación del exoma o asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés *Genome Wide Association Studies*) se han encontrado diversos genes involucrados en la susceptibilidad y progresión de la NAFLD y NASH. El primer reporte fue hecho por Romeo en 2008, en el gen PNPLA3 (*Patatin-like phospholipase domain-containing 3*) llamado adiponutrina, encontrando un polimorfismo de un solo nucleótido rs738409 C>G (SNP, por sus siglas en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*), que codifica para isoleucina a la variante metionina en la posición 148 (I148M), el cual está fuertemente asociada con un mayor contenido de grasa en el hígado.²⁰ Se han identificado otros SNPs por estudios de GWAS, entre ellos tenemos: TM6SF2 (*Transmembrane 6 Superfamily Member 2*) con un SNP rs58542926, *neurocan* (NCAN) rs2228603, PPP1R3B (*Protein phosphatase 1 Regulatory Subunit 3b*) rs4240624, GCKR (*Glucokinase Regulatory Protein*) rs780094, LYPLAL1 (*Lysophospholipase-Like 1*) rs12137855 y FDFT1 (*Farnesyl Diphosphate Farnesyl Transferase 1*) rs2645424.¹⁹ En un estudio realizado en México por Flores *et al.* en el 2016, encontraron cambios en SNPs de PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094) y niveles elevados de transaminasas en adultos mexicanos con sobrepeso u obesidad, lo cual puede estar asociado a un mayor riesgo de padecer enfermedades hepáticas crónicas como la NAFLD y NASH.²¹

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia estimada varía de acuerdo a la población estudiada y al método usado para cuantificarla. El origen étnico es importante en su desarrollo, siendo el de los hispanos el de mayor riesgo, seguido por el de blancos y el de afroamericanos. La prevalencia global del NAFLD es de 25.94%, la mayor prevalencia se reporta en medio oriente y Sudamérica, y la menor en África. En países occidentales se ha estimado su prevalencia entre 20 y 30%, y en países asiáticos en 15%, pero podría estar subestimada ya que los niveles sanguíneos de las aminotransferasas pueden ser normales en algunos individuos con NAFLD.¹¹

En México, la prevalencia no se conoce con exactitud, pero puede estimarse a partir de la prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2.²² La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2012, reveló que casi el 30% de la población (37.5% de mujeres y 24.8% de los hombres) es obeso.²³ Las estimaciones consideran que la NAFLD se presenta en 25% de la población obesa, la prevalencia de la diabetes en la población adulta es de 9.2% y se ha estimado la NAFLD en más de 50% de estos pacientes.²² En otro estudio realizado en México se ha estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática.²⁴

La evaluación de pacientes sometidos a cirugías bariátricas han confirmado la alta tasa de prevalencia en poblaciones obesas, en los cuales se encontró que la prevalencia de NASH es hasta de 37%.¹¹ La NAFLD no es una enfermedad exclusiva de adultos, afecta también a niños y adolescentes. Dentro de estas poblaciones se ha comprobado que la prevalencia de la NAFLD aumenta con el índice de masa corporal y está relacionada con la obesidad en la infancia.²⁵

Estimar la incidencia y prevalencia de la NAFLD y específicamente de la NASH, es todavía un desafío debido a que comúnmente son asintomáticas y por la falta de métodos de diagnóstico exactos y no invasivos.²⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con NAFLD, incluyendo aquellos con NASH, comúnmente no tienen síntomas, aunque algunos describen fatiga, náusea y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La presencia de hepatomegalia es característica aunque no siempre es palpable y es secundaria a la obesidad. Comúnmente, los pacientes son diagnosticados inicialmente por elevaciones medias (1.5 a 4 veces) de las aminotransferasas (ALT y AST), la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamil transferasa en suero; siendo el ultrasonido la técnica no invasiva más utilizada en la actualidad y con cierto grado de confianza. Además, a medida que incrementa la severidad de la enfermedad, se ha observado un concomitante aumento en la AST, al igual que en la proporción de AST/ALT.²⁶ También pueden presentar una ligera elevación en hierro, ferritina y respuesta positiva para autoanticuerpos antinucleares y anti-músculo liso.²⁷

La diferenciación entre esteatosis simple y esteatohepatitis dentro de la NAFLD sigue siendo un reto. La habilidad para diagnosticar NASH es crucial, especialmente para las opciones de tratamiento, debido que estos pacientes están en alto riesgo de progresar a fibrosis y en estados avanzados a cirrosis.²⁸ Aunque la biopsia de hígado y el análisis histopatológico conforman el estándar de oro para el diagnóstico de la NAFLD y NASH, tiene el inconveniente de ser caro e invasivo con cierto riesgo de complicaciones para el paciente.¹⁰ Es así que se han intentado otros métodos para su diagnóstico, como la resonancia magnética multiparamétrica²⁹ y la cuantificación espectroscópica 3T.³⁰ También se han tratado de establecer nuevas técnicas metabolómicas para descubrir biomarcadores (ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados, carnitina, glutamil dipéptidos, xantina, colina, etc.), que puedan ser utilizados para el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad.³¹

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Debido a que la NAFLD se considera como una manifestación hepática del síndrome metabólico,¹⁵ la mayoría de los esfuerzos clínicos se enfocan a tratar las comorbilidades, ya que actualmente no existe un tratamiento único y efectivo para la NAFLD y ninguna de sus complicaciones. La mayoría de los estudios que evaluaron los efectos de la dieta y el ejercicio sobre la NAFLD, especialmente en sujetos con NASH, demostraron que una pérdida de peso de 7 a 10% se asocia con un decremento en la NAFLD.³²

Ya que los cambios en el estilo de vida son difíciles de mantener por largo tiempo, son necesarias la farmacoterapia o la cirugía. Los estudios actuales están centrados en mejorar la esteatohepatitis, debido a que los pacientes con NASH tienen mayor riesgo de progresión a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma.³ El orlistat, un inhibidor de la lipasa entérica y la sibutramina, un inhibidor de recambio de serotonina y norepinefrina, producen una disminución en los niveles de transaminasas y una mejora en la esteatohepatitis.³³ En estudios con tiazolidinedionas (TZD's), agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), se observó una reducción en la NAFLD; sin embargo, no mejoran consistentemente la fibrosis.³⁴ El uso de ácidos grasos poliinsaturados como los omega-3 (activan a los PPARs, *peroxisome proliferator-activated receptors*), demostraron ser benéficos en estudios clínicos reduciendo la NAFLD y mejorando la NASH.³⁵

El uso de metformina, medicamento usado en el tratamiento de diabetes y síndrome metabólico, ha producido resultados muy variables en el tratamiento de la NAFLD. Un meta-análisis reciente concluyó que la droga no mejora las aminotransferasas o la histología de hígado, en comparación a las modificaciones sobre el estilo de vida solamente.²⁸ Los pacientes con hipetrigliceridemia frecuentemente presentan componentes del síndrome metabólico, incluyendo a la NAFLD. En una revisión de Nseir se analizaron casos de los últimos 32 años, los autores concluyeron que tanto las estatinas, fibratos y la ezetimiba son seguros en pacientes con la NAFLD y pueden mejorarla.³⁶

La vitamina E es el agente antioxidante más estudiado con resultados generalmente benéficos en adultos con NASH. En un estudio con 49 individuos tratados diariamente con 1000 UI de Vitamina E y 1000 mg de vitamina C, se observaron mejorías en la fibrosis.³⁷ Otro antioxidante es la betaína (metabolito de la colina), que incrementa los niveles de la s-adenosil metionina (SAM) y disminuye el estrés oxidativo. Los niveles elevados de SAM en estudios con animales sugieren una mejora de la esteatosis.³⁸ También en estudios en personas se demostró que la administración de probióticos produce una disminución en las aminotransferasas, citocinas proinflamatorias y en los marcadores de estrés oxidativo.³⁹

El metabolismo de ácidos biliares es un área de investigación nueva en la NAFLD. Los agonistas del receptor de farnesoides (FXR), factor transcripcional que regula la síntesis de estos, como el ácido obeticólico, mejoran la sensibilidad a la insulina.⁴⁰ Los análogos de las incretinas (exenatida y liraglutida) son agonistas del receptor del péptido parecido a glucagón (GLP-1R) y son los medicamentos más recientes y prometedores para el tratamiento de la NASH.⁴¹ Sin embargo, hasta el momento no existe una monoterapia completamente efectiva al cien por ciento.

CONCLUSIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica es una enfermedad originada por alteraciones en el metabolismo lipídico hepático, produciendo una acumulación excesiva de lípidos y con una compleja fisiopatología. Debido a que dicha enfermedad está íntimamente relacionada con otros padecimientos, en los cuales el metabolismo de lípidos también se ve modificado, como en las dislipidemias, la obesidad, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Por lo que su prevalencia va en aumento al ser todas estas enfermedades un problema de salud pública y siendo actualmente una pandemia. El hecho de que presenta pocas manifestaciones clínicas per se y de estar asociada a otros padecimientos hace difícil su diagnóstico temprano y por ende entre 10 y 20% de los casos de esteatosis hepática simple desarrollan esteatohepatitis, y de 3 a 5% cirrosis. Como actualmente no existe un tratamiento cien por ciento efectivo, la NAFLD es una enfermedad a la cual se debe poner especial atención, teniendo presente el aumento a nivel mundial de pacientes con síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):434-41.
2. Aguilera MA, Álvarez DC, Godínez HD, Fernández MC. Hepatic diseases related to triglyceride metabolism. *Mini Rev Med Chem.* 2013;13(12):1691-9.
3. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science.* 2011;332(6037):1519-23.
4. Méndez-Sánchez N, Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia NC, Kobashi-Margain AR, Uribe M. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(Supl 2):143-8.
5. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-5.
6. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(2):568-76.
7. Sanduzzi Z, Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, Marrone G, et al. The Metabolic Role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):pii: E1225.
8. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-23.
9. Lettéron P, Sutton A, Mansouri A, Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology.* 2003;38(1):133-40.
10. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):3-13.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
12. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev.* 2013;34(1):84-129.
13. Jorge-Galarza E, Medina-Urrutia A, Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, Vargas-Alarcón G, et al. Adipose tissue dysfunction increases fatty liver association with pre diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:73. DOI: 10.1186/s13098-016-0189-6
14. Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr J.* 2016;15(1):72.
15. Kim C, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(10):721-8.
16. Yilmaz Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):14-21.
17. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:106-22.
18. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):253-61.
19. Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11088-111.
20. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5.
21. Flores YN, Velázquez-Cruz R, Ramírez P, Bañuelos M, Zhang ZF, Yee HF, et al. Association between PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Mol Biol Rep.* 2016;43(12):1359-69.

22. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas SA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. 2009; 8(Supl 1): S18-S24.
23. Adultos. Sobrepeso y obesidad. En: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Ciudad de México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2012; 180-6. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
24. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71(4):453-9.
25. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J, Álvarez Ferre J. Esteatosis hepática y su manejo clínico en el adolescente obeso. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(1):32-7.
26. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2006;26(2):151-6.
27. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int*. 2012;6(1):379-85.
28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
29. Stoopen-Rometti M, Encinas-Escobar ER, Ramirez-Carmona CR, Wolpert-Barraza E, Kimura-Hayama E, Sosa-Lozano LA, et al. Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):32-45.
30. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Ríos C, Méndez-Sánchez N, et al. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol*. 2010;53(4):732-7.
31. Safaei A, Arefi Oskouie A, Mohebbi SR, Rezaei-Tavirani M, Mahboubi M, Peyvandi M, et al. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(3):158-73.
32. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63(6):2032-43.
33. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB, Rom J. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol*. 2003;12(3):189-92.
34. Ratzui V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*. 2010;52(6):2206-15.
35. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):413-8.
36. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1773-81.
37. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2485-90.
38. Kwon Do Y, Jung YS, Kim SJ, Park HK, Park JH, Kim YC. Impaired sulfur-amino acid metabolism and oxidative stress in nonalcoholic fatty liver are alleviated by betaine supplementation in rats. *J Nutr*. 2009;139(1):63-8.
39. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):540-3.

40. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574-82.
41. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA, et al. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2707-9.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Declaración de conflicto de interés: el autor ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(6): 544-9.

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30889343>

ENLACE ALTERNATIVO

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1275/3295 (pdf)

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1275/3469 (html)