

Esteatosis hepática no alcohólica y factores de riesgo cardiovascular en atención primaria

Nonalcoholic Steatohepatitis and Cardiovascular Risk Factors in Primary Care

Alicia Sahuquillo Martínez, MD,¹ Juan Solera Albero, MD,² José Antonio Rodríguez Montes, MD,³ Ángel Celada Rodríguez, MD,⁴ M.^a Loreto Tarraga Marcos, MD,⁵ Pedro J. Tarraga López, MD.⁶

¹ Hospital de Cuenca, Servicio de Atención Primaria. Cuenca, España.

² Hospital de Albacete, Servicio de Atención Primaria. Albacete, España

³ Hospital Universitario La Paz de Madrid. Profesor de Cirugía, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

⁴ Hospital Universitario de Albacete, Servicio Atención Primaria. Albacete, España.

⁵ Residencia Geriátrica Los Álamos de Albacete. Albacete, España.

⁶ Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Profesor, Ciencias Médicas, Universidad Castilla la Mancha. España.

Fecha recibido: 12-04-16

Fecha aceptado: 01-11-16

Resumen

Varias circunstancias motivan el creciente interés por la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA): la elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental, su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas y su asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular. **Objetivo:** analizar la relación de la esteatosis hepática no alcohólica con los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con criterios de síndrome metabólico. **Método:** fue realizado un estudio descriptivo transversal con una muestra de 100 pacientes, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de atención primaria. A los seleccionados se les solicitó analítica completa e interconsulta para ecografía de abdomen completo. Se evaluó si tenían esteatosis hepática; en caso de ser afirmativo, se estratificaba en 3 grados. Se recogieron las siguientes variables tanto cualitativas (sexo, antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, entre otros) y cuantitativas (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento farmacológico, cifras de distintos parámetros analíticos, cifras de tensión arterial y perímetro abdominal). **Resultados:** participaron 100 pacientes, 56% de los cuales eran mujeres, con una edad media de $61,84 \text{ DE} \pm 9,5$ años. Del total de sujetos del estudio, el 23 % no tenía esteatosis hepática no alcohólica; un 29% tenía esteatosis hepática leve; otro 29%, esteatosis hepática moderada; y el 19% restante, esteatosis hepática severa. En los hombres, el 82% presentó esteatosis hepática. De las mujeres, el 28,57% no presentó hígado graso. Un 22% tenía sobrepeso y un 38% de los pacientes eran obesos. Solo un 22% y un 18% tenían alteradas las cifras tensionales sistólica y diastólica, respectivamente. El 60% tenía una glucemia basal alterada. En cuanto a los parámetros lipídicos, el 36% tenía hipertrigliceridemia; el 41%, hipercolesterolemia, con un 65% de colesterol LDL alto y un 16% de colesterol HDL bajo. El 83% de los pacientes tenía 2 o más criterios de síndrome metabólico. **Conclusiones:** hay una estrecha relación entre la aparición de esteatosis hepática no alcohólica y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico, por lo que se recomienda que, ante la aparición de estos, se analice el hígado.

Palabras clave

Esteatosis hepática, riesgo cardiovascular, ecografía.

INTRODUCCIÓN

El término de *esteatosis hepática no alcohólica* (EHNA) fue introducido por primera vez por Ludwig, en 1980, para definir una enfermedad caracterizada por cambios histoló-

gicos similares a los observados en individuos con hepatitis alcohólica, pero en los que el consumo de alcohol era nulo o poco significativo.

Este término debe englobarse en una entidad más amplia, denominada *enfermedad hepática por depósito de*

Abstract

Several factors motivate the growing interest in this disease. They include the high prevalence of the disease in the Western world, its ability to progress to more aggressive histological forms, and its association with diseases that increase cardiovascular risk. **Objective:** The objective of this study was to analyze the relationship of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with cardiovascular risk factors in patients with criteria for metabolic syndrome. **Method:** This is a descriptive cross-sectional study of 100 patients who had two or more cardiovascular risk factors, who did not consume alcohol or consumed only small amounts of alcohol, and who came to the primary care clinic. The patients selected underwent complete analyses including abdominal ultrasound. They were evaluated for hepatic steatosis, and, if they tested positive, it was stratified into three degrees. Among the qualitative variables used were sex, personal and family history of diabetes, hypertension, dyslipidemia, and the quantitative variables included age, weight, height, body mass index, pharmacological treatment, numbers of different analytical parameters, blood pressure and abdominal perimeter. **Results:** There were 100 patients, 56% of whom were women. Patients' mean age was 61.84 SD \pm 9.5 years. Of the total number of subjects in the study, 23% did not have NASH, 29% had mild hepatic steatosis, 29% had moderate hepatic steatosis and 19% had severe hepatic steatosis. Of the men in the study, 82% had hepatic steatosis. Of the women, 28.57% did not have fatty livers. 22% were overweight and 38% obese. Only 22% had altered the systolic blood pressure and 18% had altered diastolic blood pressure. 60% had altered basal glycemia. 36% had hypertriglyceremia, 41% had hypercholesterolemia including 65% with high LDL cholesterol and 16% with low HDL cholesterol. 83% of the patients had two or more criteria for metabolic syndrome. **Conclusions:** There is a close relationship between the occurrence of NASH and cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome, and it is advisable that the liver be analyzed.

Keywords

Hepatic steatosis, cardiovascular risk, ultrasound.

grasa (EHDG), no asociada con el consumo de alcohol. Este concepto incluye a la esteatosis hepática simple, la esteatosis hepática no alcohólica y la cirrosis hepática.

La EHNA se asocia con un síndrome de resistencia a la insulina (RI) y con las afecciones relacionadas con esta. Se ha sugerido que se trata de la manifestación hepática del síndrome metabólico por la presencia de RI, obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (1-3).

Los mecanismos que conducen al desarrollo de la esteatosis hepática se conocen de forma parcial. Se acepta que los factores que condicionan la aparición de esteatosis son: resistencia a la insulina, mayor aflujo de ácidos grasos al hepatocito, menor eliminación de triglicéridos por el hígado y menor oxidación de ácidos grasos (4-7).

Actualmente se acepta que los adipocitos pueden desempeñar un papel central en el desarrollo de la resistencia a la insulina y de la EHNA. El adipocito es un importante órgano endocrino que puede desencadenar un proceso inflamatorio que facilite la evolución a esteatohepatitis, por ser capaz de secretar sustancias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la leptina y la resistina, además de ácidos grasos libres, cuya concentración se relaciona con la resistencia a la insulina (8-11).

Por tanto, la obesidad debe considerarse una entidad proinflamatoria, y el hígado, así como otros tejidos, están expuestos a las citocinas producidas en el tejido adiposo.

En la esteatosis hepática, se acepta que el aumento de los ácidos grasos en el interior de los hepatocitos se debe, por un lado, a un incremento de su llegada vía sanguínea, procedente de la lipólisis, y por otro, a un aumento de la síntesis *de novo* en el propio hepatocito. Durante el ayuno, los ácidos grasos que llegan al hígado provendrán de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo (10-14).

Varias circunstancias motivan el creciente interés por la EHNA: la elevada prevalencia de esta enfermedad en el mundo occidental, su capacidad de progresión hacia formas histológicas más agresivas y la asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular.

Aunque no se conoce la prevalencia real de la EHDG, sí hay un consenso general de que se está incrementando notablemente en los últimos años. El rango de prevalencia estimada oscila entre el 3% y 46% de la población analizada, por lo que las cifras de prevalencia pueden fluctuar de forma considerable (14-19).

Hay datos limitados acerca de la historia natural de los enfermos con EHDG debido a la naturaleza indolente del proceso y a la ausencia de grandes estudios prospectivos. Los pacientes con esteatosis simple presentan un curso benigno, en contraste con cerca de un 23% de los pacientes con EHNA, que progresan a cirrosis en un período de 10-15 años. Por otro lado, un 30%-40% de los pacientes con EHNA tiene, en el momento del diagnóstico, una fibrosis avanzada. Algunos pacientes con cirrosis debida a

EHDG desarrollan carcinoma hepatocelular en un período de 10 años. Además de la muerte de causa hepática, la esperanza de vida es inferior a la de los controles de población normal a igualdad de sexo y edad debido al incremento de la mortalidad cardiovascular.

El diagnóstico de la EHDG debe basarse en la combinación de los datos de la historia clínica y los métodos de diagnósticos no invasivos (20-24).

Un adecuado proceso diagnóstico debe incluir los siguientes aspectos básicos:

- Diagnóstico de sospecha de EHNA, que incluyendo la verificación de abstinencia alcohólica y que excluya las causas potenciales de esteatosis hepática y el diagnóstico de las posibles enfermedades asociadas.
- Diagnóstico de resistencia a insulina.
- Valoración del riesgo cardiovascular de estos pacientes.
- Evaluación de la severidad de la esteatosis hepática mediante técnicas no invasivas, como la ecografía.

OBJETIVOS

Dado lo anterior, a continuación, describiremos los objetivos planteados con este trabajo.

Primario

Calcular la prevalencia de esteatosis hepática en la población con síndrome metabólico o varios factores de riesgo cardiovascular.

Secundarios

- Valorar las características epidemiológicas de dichos pacientes, incluido el sexo, la edad y/o los diferentes factores de riesgo cardiovascular.
- Estratificar el grado de esteatosis en leve, moderado o severo, basándonos en los criterios ecográficos.
- Evaluar si hay una correlación entre los resultados ecográficos, los niveles séricos de triglicéridos y aminotransferasas (GOT y GPT) y el índice de masa corporal (IMC).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal. Durante 12 meses fueron seleccionados 100 pacientes, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de atención primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca).

Se calculó un tamaño muestral sobre un 24% de prevalencia de síndrome metabólico en la población general y un 30% de

prevalencia de EHNA en estos; la selección se llevó a cabo por muestreo aleatorio sistemático de uno cada dos pacientes.

La población seleccionada cumplió los siguientes criterios de inclusión:

- Abstinencia o consumo escaso de alcohol (<20 g/día en mujeres y <30 g/día en hombres).
- Alteración o no de pruebas de función hepática, no debidas a hepatitis víricas o a otras enfermedades hepatobiliares o sistémicas, ni tampoco por causas medicamentosas (glucocorticoides, estrógenos sintéticos, amiodarona, aspirina, entre otros).

Una vez seleccionados los pacientes, las siguientes variables demográficas y bioquímicas fueron analizadas: edad, género, ingesta de alcohol, historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica; peso, talla, IMC (definido como peso/talla²), medición de la presión arterial (definida como $\geq 130/85$); niveles de glucosa basal (definida como ≥ 110 mg/dL), hemoglobina glucosilada, colesterol total (definido como hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dL), colesterol HDL (definido como <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres), colesterol LDL, triglicéridos (definidos como hipertrigliceridemia ≥ 200 mg/dL, para criterio de SM por ATP III ≥ 150 mg/dL); AST, ALT, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. La glucosa de ayuno, el colesterol, los triglicéridos, las transaminasas, las bilirrubinas y la fosfatasa alcalina fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina (técnica de colorimetría y enzimática).

También se recogieron los antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tratamiento farmacológico, cifras de otros parámetros analíticos y perímetro abdominal.

El síndrome metabólico fue definido de acuerdo con la presencia de 3 o más de los criterios propuestos por el ATP III:

- Obesidad abdominal: circunferencia de la cadera >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
- Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL
- Colesterol HDL: <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres
- HTA: $\geq 130/85$ mm Hg
- Glucemia de ayuno: ≥ 110 mg/dL.

Evaluación hepática por ultrasonografía

Para los estudios sonográficos se utilizó un aparato ecográfico ESAOTE mylab20plus. La ecografía abdominal es una técnica inocua, económica y de gran valor diagnóstico en la patología abdominal. Por estos motivos, se ha convertido en la primera exploración a realizar en los pacientes con hepatopatía crónica, tanto en su valoración inicial como en el seguimiento.

La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el aumento de la ecogenicidad hepática, debido al depósito de grasa (esteatosis) en los hepatocitos. Dependiendo del número de hepatocitos con grasa, este depósito puede ser leve (<33%), moderado (33%-66%) o severo (>66%). Esta hiperecogenicidad es de grano fino, muy denso, lo que le confiere al hígado un aspecto *brillante*, que iguala o supera la ecogenicidad del parénquima pancreático, y ligeramente aumentado de ecogenicidad con respecto a la corteza renal. Este aumento de ecogenicidad por la infiltración grasa provoca una atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado.

En función de estas características, distinguimos tres grados:

- Esteatosis grado 1 o leve: discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con valoración normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 2 o moderada: moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y de los vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 3 o severa: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LD hepático, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos.

La infiltración grasa suele tener una distribución homogénea (esteatosis difusa), aunque en algunos casos se puede producir un depósito irregular de grasa (esteatosis parcelar o focal):

- Patrón difuso: afecta a la totalidad del parénquima, aunque en este patrón es bastante frecuente observar zonas hipoecoicas que representan áreas de parénquima normal de límites más definidos (parecen continuarse con el parénquima graso) y sin efecto de masa (LOE). Es frecuente su localización en el hilio hepático o en la zona próxima a la vesícula.
- Patrón focal: corresponde a las regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un parénquima normal. Este patrón es frecuente, sobre todo en el lóbulo hepático derecho. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la LOE por la ausencia de efecto masa: no desplazan ni comprimen los vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado y suelen presentar márgenes geográficos. Si bien la imagen ecográfica suele ser característica, a veces se plantean dudas diagnósticas con otros procesos, como hemangiomas (esteatosis multifocal nodular), metástasis hepáticas, hematoma o abscesos. Por tanto, es necesaria la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) o, en especial, una resonancia magnética (RM); en algunos casos, biopsia ecoguiada.

Para evaluar el grado de infiltración grasa, usamos la escala de medición propuesta por Chan y colaboradores (tabla 1).

Esta escala estratifica la esteatosis hepática en 3 grados: *hígado normal* o *grado 0* (0 puntos); *esteatosis hepática leve* o *grado 1* (1 a 3 puntos); *esteatosis hepática moderada* o *grado 2* (4 a 6 puntos); y *esteatosis hepática severa* o *grado 3* (7 a 9 puntos) (15-17).

Tabla 1. Escala de evaluación del hígado graso

Características	Puntaje	Definición
Ecotextura	0	Normal: la ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal
	1	Cambio graso leve: leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático
	2	Cambio graso moderado: intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: existe una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal
Visibilidad del diafragma	0	Normal: el parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma. El contorno del diafragma es claramente visualizado
	1	Cambio graso leve: atenuación leve de la onda de ultrasonido en el parénquima hepático
	2	Cambio graso moderado: intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: marcada atenuación de la onda de ultrasonido a través del parénquima hepático. No es posible visualizar el diafragma
Estructuras vasculares hepáticas	0	Normal: la pared de las estructuras vasculares y su lumen son claramente visualizados
	1	Cambio graso leve: leve disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricas
	2	Cambio graso moderado: intermedio entre el puntaje 1 y 3
	3	Cambio graso severo: solo es posible observar las paredes de la porta central; no se observan las paredes de las estructuras portales periféricas

Se actuó siguiendo la normativa de la declaración de Helsinki de 1983, y en todos los casos, los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se trató de un estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal.

Las variables anotadas en el cuaderno de recogida fueron incluidas y ordenadas en la base de datos EXCEL. Las variables cualitativas fueron expuestas como valor exacto y en porcentaje, y las cuantitativas, como media y desviación estándar (DE).

La comparación entre medias se realizó a través de la prueba t de Student para grupos independientes o la U de Mann-Whitney, si las condiciones de normalidad (aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov o de Shapiro Wilks) no se cumplían. En las variables cualitativas se aplicó la prueba de Ji al cuadrado.

Utilizando estos criterios, la sensibilidad media de la ecografía para el diagnóstico de EHDG fue del 87% (60%-100%), y la especificidad fue del 86% (56%-95%). Cuanto mayor sea el depósito de grasa, mayor será la sensibilidad y la especificidad.

RESULTADOS

En total participaron 100 pacientes; 56% de estos eran mujeres. En los hombres, el 82% presentaba esteatosis hepática: 28% de ellos, grado 1; 38,7%, grado 2; y 16%, grado severo.

En las mujeres, el 28,57% no presentaban hígado graso. En cuanto a la esteatosis: el 30,35% era grado 1; el 21,43%, grado 2; y el 19,64%, grado 3 (tabla 2). No hubo diferencias estadísticas entre los sexos.

Tabla 2. Grado de esteatosis hepática según el sexo

Grado esteatosis	0	1	2	3
Hombre	18	28	38,7	16
Mujer	28,57	30,35	21,43	19,54

La edad media fue de 61,84±9,5 años, con un rango mínimo de 33 y máximo de 87 años. La mayor incidencia de EHNA y síndrome metabólico fue observada en los pacientes de menos de 30 años (54%) y entre 31 y 65 años de edad (40%).

El sobrepeso (definido como un IMC \geq 26-30 kg/m²) fue observado en 24 (24%) pacientes, y la obesidad (definida como un IMC \geq 30 kg/m²) en 70 (70%) pacientes, para un total de peso medio de 86,59 kg±16,13 y un IMC promedio de 33,33±4,31 kg/m² (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de pacientes según el IMC

IMC	Frecuencia	Porcentaje
1	4	8%
2	10	20%
3	19	38%
4	17	34%

IMC: índice de masa corporal.

De los pacientes diagnosticados como EHNA, 38 (38%) presentaron historia de diabetes *mellitus* y 41 (41%), historia de HTA. La cifra de glucosa sérica de ayuno promedio fue 115,31±33,38 mg/dL, y la de HgbA1C, de 6,26*/-5,1.

En cuanto a las cifras medias de presión arterial, la sistólica estaba en 135,68±14,87 y la diastólica estaba en 78,29±10,92 mm Hg.

Un 83% de los pacientes tenía 2 o más criterios de síndrome metabólico (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de pacientes por criterios de síndrome metabólico

n.º de criterios SM	Frecuencia	Porcentaje
0	4	4%
1	13	13%
2	27	27%
3	33	33%
4	16	16%
5	7	7%

SM: síndrome metabólico.

En cuanto a los parámetros lipídicos, un 34% tenía hipertrigliceridemia, y un 48%, hipercolesterolemia, con un 24% de colesterol LDL alto y 24% de colesterol HDL alto (tabla 5).

Tabla 5. Parámetros lipídicos y transaminasas hepáticas

	Media	Máxima	Mínima	Incidencia de hiperlipidemia o diabetes
Colesterol	199,50	305	124	48%
Colesterol HDL	54,78	137	25	24%
Colesterol LDL	116,79	200	52	28%
Triglicéridos	155,57	727	42	34%
Glucosa	115,31	202	62	38%
GOT	24,98	89	12	
GPT	32,19	94	9	
GGT	55,65	314	7	

GGT: gamma-glutamyltransferasa; GOT: glutamato-oxalato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato-transaminasa.

Un 23% no tenía EHNA; un 29% presentaba esteatosis hepática leve; otro 29%, esteatosis hepática moderada; y un 19%, esteatosis hepática severa.

La media de perímetro abdominal fue de $109,29 \pm 12,10$. El 79% lo tenía por encima del valor normal, con un 32% de las mujeres y un 58% de los hombres (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de pacientes según el perímetro abdominal

Perímetro abdominal	Frecuencia	Porcentaje
0	5	10%
1	16	32%
2	29	58%

Las transaminasas (GOT Y GPT) estuvieron dentro de los valores normales en el 94% de los sujetos, mientras que la GGT estuvo elevada en el 66,6 % de estos.

De los pacientes con GOT y GPT normales, el 72% tenía esteatosis hepática en los diferentes grados, y el 63,3% de los pacientes, con GGT normal.

Mediante una correlación estadística de variables, pudo observarse que (tabla 7):

- La obesidad, sobre todo medida a través del IMC, estuvo estrechamente relacionada con la EHNA ($p = 0,02$).
- Los parámetros lipídicos, sobre todo la hipertrigliceridemia ($p = 0,02$), estuvieron relacionados con la EHNA. También se demostró el papel protector del HDL ($p = 0,01$); así, cuanto más alto está, menos frecuencia.
- También el ser diabético mostró una fuerte relación con la aparición de EHNA ($p = 0,02$).
- En cuanto a los pacientes tratados con metformina, mostraron menor relación con la aparición de EHNA ($p = 0,01$).
- Los pacientes tratados con fibratos también demostraron una relación con la aparición de EHNA ($p = 0,045$).
- Por otro lado, la aparición de criterios metabólicos también demostró una relación con la EHNA ($p = 0,000$); así, a mayor número de criterios, mayor será la probabilidad de aparición de la enfermedad.

Tabla 7. Variables relacionadas con la variable principal *padecer EHNA*

Variable	Relación	$p > 0,05$
EHNA	Obesidad (IMC)	0,02
EHNA	Hipertrigliceridemia	0,02
EHNA	HDL colesterol alto	0,01
EHNA	Diabetes	0,02
EHNA	Tratamiento con metformina	0,01
EHNA	Tratamiento con fibratos	0,045
EHNA	n.º de factores de riesgo cardiovascular	0,000

EHNA: esteatosis hepática no alcohólica; IMC: índice de masa corporal.

DISCUSIÓN

La EHNA es una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico y de gran relevancia en la actualidad por su fuerte asociación con enfermedades de prevalencia creciente, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Podemos ver que nuestros resultados confirman esto con una fuerte relación entre la aparición de EHNA y el padecer estas patologías ($p = 0,02$) (1-5).

El síndrome metabólico es una asociación de factores de riesgo con una alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La mayoría de las series coincide en que la prevalencia se encuentra en torno al 24% en la población general y en cerca del 50% en los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso. La prevalencia en España está menos analizada y los primeros estudios reflejan prevalencias de síndrome metabólico similares a las de los estudios internacionales (6-11).

En nuestro estudio, el 46 % de los sujetos cumple con los criterios de síndrome metabólico. La prevalencia de esteatosis es del 72%, siendo el 34% pacientes obesos. Vemos una estrecha relación entre la aparición de EHNA y el número de criterios de síndrome metabólico ($p = 0,000$).

La obesidad es la principal causa de esta enfermedad del hígado. Un estudio demostró que entre personas que no tenían enfermedad hepática conocida, el 76% de aquellas que no bebían alcohol, pero que eran obesas, presentaba un hígado graso, mientras que esta proporción era mucho menor, del 16%, entre las personas que tenían un peso normal. Estos datos demuestran la importancia de la obesidad como causa del hígado graso. El 70% de los obesos de nuestro estudio tiene esteatosis: el grado de esteatosis está relacionado con el IMC: a mayor IMC, mayor grado de esteatosis (12-18).

La diabetes del adulto o diabetes tipo 2 es la segunda causa, en términos de frecuencia, de la EHNA; se encuentra entre el 34% y el 75% de los pacientes diabéticos y está frecuentemente asociada con la obesidad. Los pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes obesos presentan un trastorno metabólico común, que se conoce como *resistencia a la insulina*, que puede predisponer a la aparición de hipertensión arterial y de alteraciones en las grasas de la sangre, como el colesterol y los triglicéridos. Todas estas alteraciones metabólicas, la diabetes de tipo 2, la obesidad de predominio abdominal, la hipertensión arterial y las alteraciones de las grasas de la sangre o dislipidemia configuran lo que actualmente se denomina como *síndrome metabólico*, que se considera la principal causa de hígado graso en el mundo desarrollado. El síndrome metabólico contribuye de manera determinante a la acumulación de grasa dentro del hígado (19-23).

La EHNA se relaciona con factores de riesgo cardiometabólico, asociados con resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico. Alrededor de la mitad desarrolla fibrosis hepática y el 17% progresa a cirrosis en períodos de hasta 7 años; el 71%, a diabetes, en un período de 13,7 años (22, 23).

Se han evaluado estudios aleatorizados, diagnosticados por biopsia hepática, donde los efectos de la metformina se asociaron con una mejoría de los índices de la función hepática (GPT-GOT), de la sensibilidad a la insulina, péptido C, glucosa plasmática, el IMC y el colesterol plasmático. Nuestro estudio también confirma que los pacientes tratados con metformina tienen menor probabilidad de aparición de EHNA que los no tratados (24-28).

La terapia hipolipemiente con estatinas y fibratos ha mostrado resultados mixtos; aunque tienden más a los beneficios, dos pequeños estudios evaluaron los efectos de los fibratos en estos pacientes. El gemfibrozil logró disminuir las transaminasas y el clofibrato redujo la fosfatasa alcalina, aunque ninguno de los dos medicamentos mejoró el aspecto histológico de la esteatosis. No permiten recomendarlos ampliamente como opción terapéutica para esteatosis hepática. Nuestro estudio muestra una relación estadísticamente débil entre la ingesta de fibratos y la aparición de EHNA (26-29).

En este estudio hemos utilizado la ecografía como método diagnóstico del EHNA, pues hay evidencias de que, junto con una buena historia clínica orientada, es una buena técnica diagnóstica de esteatosis hepática.

Con los resultados de nuestro estudio, podemos recomendar que en todo paciente de nuestras consultas con varios factores de riesgo cardiovascular habría que hacer un estudio para descartar la EHNA, e incluso en pacientes con algún criterio de síndrome metabólico habría que valorar de forma precoz este cuadro (21).

Financiación

Estudio financiado en parte por la Comisión de Investigación de la Gerencia Integrada de Albacete.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(7):409-20.

2. Milié S, Lulié D, Stimac D. Non alcoholic fatty liver disease and obesity: biomechanical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterology.* 2014;20(28):9330-7.
3. do S Alves de Carvalho M, Coelho Cabral P, Kruze Grande de Arruda I, et al. Risk factors associated with hepatic steatosis: a study in patients in the Northeast Brazil. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1344-50.
4. Loureiro C, Martínez A, Campino C, et al. Esteatosis hepática: ¿preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp.* 2014;29(2):350-8.
5. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* 2008;100(9):565-8.
6. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74-80.
7. Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:342-8.
8. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
9. Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care.* 1999;2:1067-71.
10. Hulcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21:109-13.
11. Rosety-Rodríguez M, Fornieles G, Rosely I, et al. Central obesity measurements predict metabolic syndrome in a retrospective cohort study of postmenopausal women. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):1912-7.
12. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100.
13. Kemmer NM, McKinney KH, Xiao SY, et al. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus (Abstract). *Gastroenterology.* 2001;120:A117.
14. Vilchez López FJ, Campos Martín C, Amaya García MJ, et al. Las dietas de muy bajo valor calórico (DMBVC) en el manejo clínico de la obesidad mórbida. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):275-85.
15. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000;404:635-43.
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413-9.
17. Lee RG. Non-alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20:594-8.
18. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol.* 2014;5(4): 277-86.

19. Gómez Rubio M, Cuenca Morón B. Hepatopatía difusa e hipertensión portal. En: *Ecografía digestiva*. José María Segura Cabral; 2011. p. 93-8.
20. El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, et al. Infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence of patients management. *Br Radiology*. 1992;65:774-8.
21. Martín Algíbez A, Castellano Tortajada G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. *Rev Esp Ecograf Dig*. 2006;8e(1).
22. Terán A, Crespo J. Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quién. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(4):278-88.
23. Moreno Martínez A, Baluja Pino R. Síndrome metabólico. *Edu Cont Lab Clin*. 2009;12:36-46.
24. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(7):797-806.
25. Pérez-Aguilar F, Benlloch M, Berenguer B, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: physiopathological, clinical and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2004;96(9):628-48.
26. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891.
27. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol*. 2006;12(3):345-53.
28. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(5):537-44.
29. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM*. 2003;96:699-709.