

## Predictores de fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

### Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

**Jorge Omar Cabrera Lavernia<sup>1</sup>, Yoel Mario Ricardo Serrano<sup>2</sup>, Cristina Beatriz Noguera Berchí<sup>3</sup>**

1. Máster en Procederes Diagnósticos en Atención Primaria de Salud. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Asistente. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. Cuba.

2. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado em Gastroenterología. Asistente. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Gastroenterología. Instructora. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica se considera la causa más frecuente de hepatopatía crónica; hasta la mitad de los pacientes pueden desarrollar fibrosis avanzada.

**Objetivo:** determinar por medio de factores antropométricos, clínicos y bioquímicos una función discriminante e identificar aquellos factores más útiles para predecir la presencia de fibrosis hepáticas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

**Métodos:** se realizó un estudio de casos y controles en 62 pacientes a los que se les realizó biopsia hepática en el Servicio de Gastroenterología entre 15 de julio de 2005 y 30 de noviembre de 2012, en el Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo. Los casos fueron 21 pacientes con fibrosis hepática y los controles fueron 41 pacientes sin fibrosis.

**Resultados:** presentaron fibrosis 21 casos (33,8%), los valores promedios de la circunferencia abdominal, índice de masa corporal, colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva y glucemia fueron significativamente mayores ( $p < 0,00$ ) en los pacientes que desarrollaron fibrosis al igual que la proporción de diabéticos e hipertensos ( $p < 0,000$ ), sin embargo, los valores de las transaminasas y la edad no discriminaron entre ambos grupos y el sexo no estuvo asociado al desarrollo de fibrosis.

**Conclusiones:** la ecuación discriminante calculada con la glucemia, circunferencia abdominal, proteína C reactiva y triglicéridos clasificó correctamente a las dos tercera parte de los pacientes con fibrosis y tuvo un rendimiento diagnóstico superior al índice BARD.

**Palabras clave:** esteatohepatitis, fibrosis hepática, biopsia hepática.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** nonalcoholic fatty liver disease is the most common cause of chronic liver disease, half of these patients develop nonalcoholic steatohepatitis.

**Objective:** to determine by using anthropometrics, clinics and biochemical factors a discriminant function and identify the most useful ones to predict liver fibrosis in patient with nonalcoholic steatohepatitis.

**Methods:** a case control study in 62 patients who underwent liver biopsy at Gastroenterology Service, between July 2005 to November 2012 at Carlos Manuel de Céspedes Hospital in Bayamo was carried out.

**Results:** 21 patients (33.8%) presented liver fibrosis, the mean values of waist circumference, body mass index, cholesterol, triglycerides, C reactive protein and blood glucose was significant higher ( $p < 0.00$ ) in patient who developed liver fibrosis, the proportion of diabetes and hypertension was higher too ( $p < 0.000$ ), nevertheless the transaminases values and the age do not discriminated between both groups and gender was not associated with fibrosis.

**Conclusions:** the discriminant equation calculated with blood glucose, waist circumference, C reactive protein and triglycerides classified correctly more than two third part of the patient with fibrosis and the diagnostic performance was better than BARD index.

**Keywords:** steatohepatitis, liver fibrosis, liver biopsy.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico y su incidencia está aumentando en los últimos años al afectar hasta el 30% de la población general y el 70% de los pacientes obesos o diabéticos tipo 2<sup>1</sup>.

En 2003, la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado, define los criterios para el diagnóstico de la EHGNA: esteatosis macrovesicular predominante en la zona 3 en combinación con hepatocitos balonados e infiltrados inflamatorios mixtos, a menudo acompañada de fibrosis perisinusoidal y pericelular<sup>2</sup>.

Entre las personas no obesas, ni diabéticas, se plantea que los factores de riesgo son: niveles elevados de glucemia en ayunas, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad central, hipertensión arterial y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>3-5</sup>.

Se estima que el 40% de los pacientes con hígado graso no alcohólico pueden presentar esteatohepatitis, de los cuales el 15% desarrollarían fibrosis y cirrosis hepática. Algunos estudios demuestran que entre 32-42% de los pacientes desarrollan fibrosis progresiva<sup>6-8</sup>.

En la valoración de la EHNA se requiere de biopsia hepática, la que permite establecer el diagnóstico y la presencia o no de fibrosis; sin embargo, la misma es una prueba invasiva no exenta de complicaciones, además existe variabilidad interobservador<sup>9</sup>.

Si se considera que la EHNA es una de las causas de hepatopatía crónica más frecuente y que puede evolucionar a formas más graves de fibrosis hasta la cirrosis, y las desventajas de la biopsia hepática, se requieren métodos que permitan predecir con precisión la presencia de fibrosis, que sean fácilmente aplicables y reproducibles en la atención de salud. En este trabajo se diseñó un estudio de casos y controles para determinar por medio de factores antropométricos, clínicos y bioquímicos una función discriminante e identificar aquellos factores más útiles para predecir la presencia de fibrosis hepáticas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes a los que se les realizó biopsia hepática en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo, Granma, en el período comprendido desde el 15 de julio de 2005 hasta el 30 de noviembre de 2012.

Los datos fueron obtenidos de los protocolos de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica y de las historias clínicas. La investigación fue evaluada y aprobada en el Comité de Ética y en el Consejo Científico del hospital. Se definió como esteatohepatitis a los pacientes que cumplieron los criterios establecidos por Brunt<sup>10</sup>.

Casos: pacientes con diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica y que presentaron algún grado de fibrosis.

Controles: pacientes con hallazgos histológicos compatibles con el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica sin la presencia de fibrosis.

Criterios de inclusión: todos los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico histológico de esteatohepatitis con o sin fibrosis.

Criterios de exclusión: pacientes consumidores de alcohol de más de 30 g por día en hombres y de 20 g por día en mujeres, pacientes consumidores de esteroides, tamoxifeno, amiodarona, tetraciclinas, cirugía gastrointestinal previa, nutrición parenteral, pacientes con hepatopatía crónica viral, metabólica, autoinmune o por fármacos. Con estos criterios se aceptaron 62 pacientes de un total de 70 casos y 41 controles a razón de 1:2.

Se utilizó el programa Granmo (Versión 7.04, 2009), con los siguientes criterios: estudio de comparación de medias, se aceptó un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico de 80% (riesgo beta 0,2) en un contraste bilateral, se precisan 23 sujetos en el primer grupo y 46 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 9 unidades. Se asumió que la desviación estándar común era de 2.

#### Operacionalización de variables

- Variable dependiente: presencia de fibrosis.

Como variables independientes se consideraron aquellos factores con posible influencia en el desarrollo de fibrosis.

- Variables sociodemográficas, clínicas y antropométricas:

Edad: cantidad de años cumplidos.

Sexo: masculino y femenino según género biológico de pertenencia.

Diabetes Mellitus tipo 1 o 2: definida según los criterios de la Organización Mundial de la Salud <sup>11</sup>.

Hipertensión arterial: se definió según los criterios de la guía cubana para el diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial <sup>12</sup>.

Índice de masa corporal (IMC): cociente del peso en kilogramos entre la talla en metros cuadrados.

Circunferencia abdominal: medida en centímetros en el punto medio entre la cresta ilíaca anterosuperior y reborde de la última costilla.

#### Variabes bioquímicas

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALAT): se realizó mediante el método enzimático en el que se consideraron cifras normales hasta 50 UI/L, se dieron como elevados los valores superiores a este.

Transaminasa glutámico oxalacética (TGO o ASAT): se efectuó mediante el método enzimático en el que se consideraron cifras normales hasta 49 UI/L, se dieron como elevados los valores superiores a este.

Colesterol: se ejecutó mediante el método enzimático con normales entre 3,87 y 6,7 mmol/L.

Triglicéridos: se realizó mediante el método enzimático, se consideraron valores normales entre 0,60 y 1,23 mmol/L.

Proteína C Reactiva: se efectuó mediante el método enzimático, se consideraron valores normales entre 0,60 y 5,09 mmol/L.

Glucemia: se efectuó por el método Rapigluc Test con cifras normales entre 3,2 y 6,1 mmol/L.

Se calculó además el índice BARD (body mass index, ASAT/ALAT ratio and diabetes según siglas en inglés) <sup>13</sup>.

#### Biopsia hepática

La muestra de tejido obtenido fue procesado previa fijación, con el método de inclusión en parafina, tinción de hematoxilina y eosina en el Departamento de Anatomía Patológica, se evaluó por un patólogo que solo conocía la negatividad para los marcadores virales. Para determinar la esteatosis y fue graduada de acuerdo al porcentaje de macrovacuolas de grasa que ocupaban el tejido, se utilizaron los siguientes valores: 0= ninguno, 1= 0%-5%, 2= 6%-33%, 3=34%-66%, 4= más de 66%. La fibrosis fue categorizada en dos grupos presente y ausente. Para el diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica se utilizó el score propuesto por Kleiner <sup>14</sup>.

Se procuró que el espécimen obtenido tuviese una longitud mínima de 2 cm, la biopsia se realizó por vía laparoscópica con aguja Tru-Cut. El tiempo que medió entre la realización de los complementarios y el resultado de la biopsia fue de 21 días.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en cuatro etapas: análisis exploratorio de los datos, análisis bivariado en esta etapa se utilizó la T de student para la comparación de medias en las variables cuantitativas porque se ajustaron a la distribución normal y el test de Chi cuadrado para el análisis de la dependencia entre las variables independiente y los grupos y el análisis de proporciones para identificar si existían diferencias significativas entre las proporciones de frecuencia entre los casos y los controles.

Se consideró la existencia de significación estadística si la  $p < 0,05$ ; luego se realizó un análisis discriminante lineal, donde se obtuvo una función discriminante con los factores independientes. Se evaluó la capacidad de clasificación del modelo a través de la matriz de clasificación y con curva ROC. Posteriormente se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud diagnóstica y razón de verosimilitud (RL siglas en inglés) Se utilizó el paquete estadístico SPSS 18 (2005 SPSS Inc).

## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes reflejan que la edad media fue de 56 años, el sexo femenino aportó en mayor número de casos (33), la diabetes mellitus estuvo presente en el 43,5% de los pacientes, la hipertensión arterial en el 40,3%, el índice de masa corporal promedio fue de 29,40 kg/m<sup>2</sup> y la circunferencia abdominal fue de 99,90 cm. Los valores medios del colesterol y de la proteína C reactiva fueron de 5,49±1,89 y 4,21±1,82 respectivamente, todos los pacientes presentaron como promedio valores elevados de transaminasas.

En las características clínicas ([tabla I](#)) y bioquímicas ([tabla II](#)) según la presencia de fibrosis y, como dato significativo se destaca que el valor promedio del índice de masa corporal y la circunferencia abdominal fueron mayores en el grupo de pacientes con fibrosis ( $28,83 \pm 2,66$  vs.  $30,52 \pm 2,01$  y  $95,85 \pm 10,10$  vs.  $107,80 \pm 17,66$  respectivamente  $p= 0,000$ ), de los pacientes diabéticos con EHNA el 66,6% (18 de 27) presentó fibrosis en la biopsia comparados con el 0,08% de los no diabéticos (3 de 35) para un valor de  $p=0,000$ . Los valores medios de colesterol ( $p= 0,001$ ), proteína C reactiva ( $p= 0,000$ ), glucemia ( $p=0,000$ ) y triglicéridos ( $p= 0,000$ ) fueron significativamente mayores en los pacientes con fibrosis.

En el análisis discriminante realizado se obtuvo una ecuación a través de la introducción de las variables predictoras donde quedaron incluidas las variables que en la comparación de medias fueron diferentes significativamente entre los dos grupos: la glucemia, proteína C reactiva, colesterol, índice de masa corporal, triglicéridos y circunferencia abdominal, se obtuvieron dos ecuaciones, una primera que incluyó a la glucemia, los triglicéridos, la proteína C reactiva y circunferencia abdominal, y otra donde se sustituyeron los triglicéridos por el colesterol y la circunferencia abdominal por el índice de masa corporal. La primera función mostró mejor capacidad discriminatoria.

**Tabla I.** Comparación de variables clínicas y antropométricas según la presencia de fibrosis

Parámetros		No fibrosis (controles, n =41)	Fibrosis (casos, n =21)	p
Edad		55,54±10,39	57,14±8,00	NS
Sexo	Masculino	18 (43,9%)	11 (52,4%)	NS
	Femenino	23 (56,1%)	10 (47,6%)	
Diabetes Mellitus	Si	9 (22,0%)	18 (85,7%)	0,000*
	No	32 (78,0%)	3 (14,3%)	
Hipertensión arterial	Si	9 (22, %)	16 (76,2%)	0,000*
	No	32 (78,0%)	5 (25,8%)	
Índice de masa corporal		28,83±2,66	30,52±2,01	0,007**
Circunferencia abdominal (cm)		95,85±10,10	107,80±17,66	0,009**

Fuente: Protocolo de biopsia e historias clínicas

\* *significativo en la comparación de proporciones*

\*\* *t de student*

NS: *No significativo*

**Tabla II.** Comparación de variables bioquímicas según la presencia histológica de fibrosis

Parámetros	No fibrosis (controles, n =41)	Fibrosis (casos, n =21)	p
Colesterol (mmol/L)	4,83±1,13	6,78±2,38	0,001*
Proteína C reactiva (mmol/L)	3,61±1,49	5,38±1,86	0,000*

Transaminasa glutámico pirúvica (UI/L)	120,3±107	111±47,31	NS*
Transaminasa glutámico oxalacética (UI/L)	76,45±20,64	85,90±22,06	NS*
Glucemia (mmol/L)	4,40±0,90	6,66±2,00	0,000*
Triglicéridos (mmol/L)	1,59±0,62	2,59±0,80	0,000*
Puntuación BARD (puntos)	2,17±1,37	2,90±1,35	0,039*

Fuente: historias clínicas                      \*\* t de student                      NS: No significativo

Según la matriz de clasificación ([tabla III](#)) del total de pacientes, 21 presentaron fibrosis en la biopsia realizada para el 33,8% de la muestra total; y de los pacientes que presentaron fibrosis el 66,7% (14 de 21) fueron clasificados correctamente.

**Tabla III.** Predictores de fibrosis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Matriz de clasificación según puntuaciones discriminantes obtenidas con la función 1.

Observado	Grupo de pertenencia pronosticado		Total de pacientes
	No Fibrosis	Fibrosis	
No fibrosis	36 (87,8%)	5(12,2%)	41
Fibrosis	7 (33,3%)	14 (66,7%)	21
Total de pacientes	43	19	62

Fuente: protocolos de biopsias y de las historias clínicas

La función discriminante calculada con la circunferencia abdominal, proteína C reactiva, triglicéridos y glucemia (puntuación discriminante= glucemia (mmol/L) x 0,86 + triglicéridos (mmol/L) x 0,75 + proteína C reactiva (mmol/L) x 0,56+ circunferencia abdominal (cm) x 0,47) clasificó correctamente al 80,6% de los casos, la puntuación media para el grupo que presentó fibrosis fue de 1,27 y para el grupo control fue de -0,65. Esto se traduce que a valores superiores a la media de las variables antes mencionadas, existe mayor puntuación y por ende mayor probabilidad de presentar fibrosis.

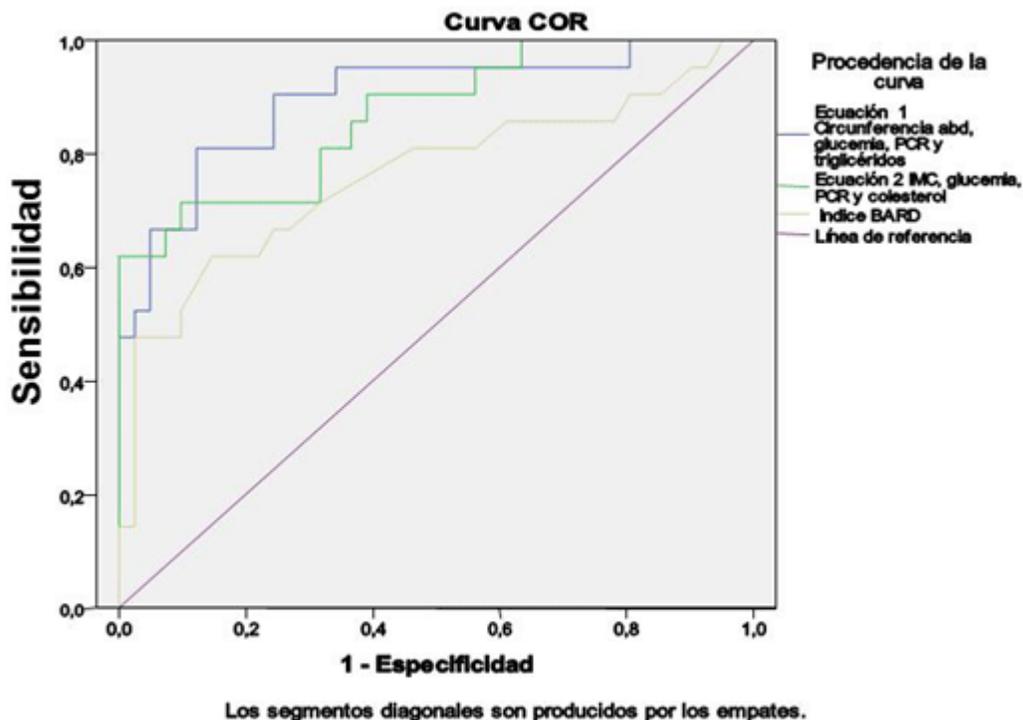
La elección del punto de corte ([tabla IV](#)) influyó en la capacidad predictora de la función al elegir 0,96 como punto de corte, la sensibilidad fue de 73,7%, sin embargo, cuando se eligió el valor 0 (valores menores al 0 indican no fibrosis y mayores indican fibrosis), la sensibilidad aumentó a 81% (IC 95% 60,0%- 92,3%) y la especificidad que era de 83,7% disminuyó a 80,5% (IC 95% 66,0%-89,8%). Cuando se utilizó el algoritmo de intervalos óptimos del SPSS, el valor (0,196) mostró una sensibilidad similar a la obtenida con el 0, sin embargo, la especificidad fue mayor 87,8% (IC 95% 74,5%- 94,7%).

**Tabla IV.** Rendimiento diagnóstico para la ecuación 1 según varios puntos de cortes

Puntos de corte de	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	RL+
0,96	73,7	83,7	66,7	87,8	4,53
0	81	80,5	68	89,2	4,15
0,196	81	87,8	77,3	90	6,64

Fuente: protocolos de biopsias y de las historias clínicas

Las curvas ROC ( [fig](#) ) calculada sobre las puntuaciones discriminantes obtenidas con las ecuaciones 1 y 2, mostró que la función 1 tenía mayor área bajo la curva (0,897; IC 95% 0,808-0,995) que la ecuación 2 (0,869; IC 95% 0,772-0,966) y que el índice BARD (0,761; IC 95% 0,621-0,902) con un valor de  $p < 0,000$ .



**Fig.** Predictores de fibrosis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Curvas ROC para las ecuaciones obtenidas y para el índice BARD

## DISCUSIÓN

La EHGNA se evidencia en todas las edades, en varias series publicadas la edad media de los pacientes se sitúa por encima de los 50 años, el hecho de que la edad igual o superior a 50 años, con diferentes puntos de corte en ese intervalo, sea un factor relacionado con la posibilidad de fibrosis avanzada parece reflejar que cuanto más tiempo dure la infiltración grasa, más tiempo está sometido el hepatocito al riesgo de segundos impactos.

En esta investigación no existieron diferencias significativas con la edad que fue como promedio 56 años, resultados que coinciden con los de Hui y col. que no encuentran diferencias significativas. Kangansky en un estudio realizado en pacientes octogenarios informa que la prevalencia es del 46%, mayor que en la población general, sin embargo en esta investigación no existe diferencia en la edad media de los pacientes que presentaron

fibrosis, pudiera estar explicado porque los ancianos tienen otros factores de riesgo para fibrosis más importantes como la hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial<sup>15,16</sup>.

En una investigación realizada en Asia que involucra a 26 527 pacientes, la prevalencia de EHGNA en hombres es del 31% y en mujeres del 16%. Otro estudio realizado en la India refleja que el perfil clínico de los pacientes con EHGNA incluye el sexo masculino, asociado a la hipertransaminasemia<sup>17</sup>. En esta investigación la proporción entre hombres y mujeres fue similar.

En este estudio la presencia de diabetes incrementó el riesgo de desarrollar fibrosis hasta 21,33 veces (IC 95% 5,11-89,01) con respecto a los no diabéticos, este riesgo pudiera estar explicado por la interacción de la enfermedad con otros componentes del síndrome metabólico, esto refuerza la hipótesis realizada por Marchesini que plantea: la progresión de la enfermedad en pacientes diabéticos está relacionada con mecanismos fisiopatológicos asociados con la resistencia a la insulina, la hiperglucemia e hiperlipidemia<sup>18-20</sup>.

La mayoría de los enfermos con EHGNA presentan un aumento del nivel de transaminasas, la intensidad de la elevación no guarda relación con la fase histológica de la enfermedad. Los pacientes con fibrosis presentan niveles más altos de las aminotransferasas, esto responde a que tienen mayor actividad necroinflamatoria y por ende mayor daño hepatocitario, sin embargo, en pacientes con cirrosis establecida los valores son más bajos, lo que explicaría los resultados de esta investigación<sup>21,22</sup>.

La elevada prevalencia de la EHGNA hace absolutamente inviable la práctica de una biopsia hepática, por este motivo en los últimos años se evalúan múltiples marcadores clínicos, antropométricos y bioquímicos útiles en el diagnóstico de EHNA con o sin fibrosis asociada. Entre los factores que se asocian a la progresión de la enfermedad se encuentran: edad mayor de 50 años, TGP, TGO mayor que la TGP, triglicéridos mayor a 1,7 mmol/l, hipertensión arterial, obesidad central, IMC mayor que 31 y diabetes mellitus tipo 2, y la presencia de actividad necroinflamatoria en la biopsia<sup>23</sup>.

La combinación de marcadores serológicos y biomarcadores en modelos matemáticos ha mejorado la sensibilidad de los test basados en el origen multifactorial de la enfermedad. Básicamente estos modelos se desarrollan a través de la regresión logística, donde se define como variable dependiente la fibrosis. El índice BARD con una puntuación entre 2-4 esta asociada con un OR de 17 para la fibrosis avanzada y un valor predictivo negativo del 96%, que es validado en varias poblaciones. En la investigación realizada por Raszeja este modelo obtiene un área bajo la curva (ABC de 0,821 ( $p < 0,001$ ), con un OR 17,3 (IC 95% 3,64-82,56); y los parámetros que más se asocian a la fibrosis son la edad mayor de 50 años y el cociente  $TGO/TGP \geq 0,8$ . Como dificultades se le señalan que excluye variables como los triglicéridos, colesterol, glucemia, y las aminotransferasas<sup>13</sup>.

Otros índices como el APRI (AST to platelet ratio index) es desarrollado en pacientes con hepatitis C y presenta un área bajo la curva ROC de 0,80 para predecir más del 5% de esteatosis, si bien esta área bajo la curva es considerada como indicativa de un buen test diagnóstico, este índice presenta una considerable superposición entre los distintos grados de esteatosis, que limita su empleo en forma masiva<sup>24</sup>.

Las variables seleccionadas en esta investigación son reportadas en la literatura como factores importantes para predecir fibrosis, si bien ninguna por separado tiene la capacidad

suficiente para ser utilizada como marcador no invasivo, la combinación lineal de ellas, sí la posee, al ser la fibrosis la consecuencia de múltiples eventos metabólicos. La circunferencia abdominal refleja clínicamente la obesidad visceral, aunque por sí sola no es sensible para el diagnóstico de la EHNA, en varios estudios realizados es incluida en modelos multivariantes, entre ellos, en el índice de adiposidad visceral<sup>25</sup>.

Estudios recientes demuestran que los pacientes que desarrollan EHNA con fibrosis presentan valores elevados de proteína C reactiva comparados con los que exhiben esteatosis simple, sin embargo, otros estudios indican que por sí sola carece de especificidad al ser un reactante de fase aguda<sup>26</sup>.

La ecuación obtenida que incluyó la circunferencia abdominal, proteína C reactiva, glucemia y triglicéridos mostró un área bajo la curva de 0,897 la cual es superior a algunos índices mencionados, por lo que los resultados reflejaron los mecanismos implicados en el desarrollo de fibrosis hepática en pacientes con EHNA.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que evolucionan hacia formas graves con el desarrollo de fibrosis hepática, los valores promedios de medidas antropométricas, colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva y glucemia son más elevados que en las personas que no presentan fibrosis.

La función discriminante obtenida puede diferenciar a los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que evolucionan a formas graves y tuvo un rendimiento diagnóstico superior al índice BARD, por lo que puede ser utilizada como medidor de respuesta a intervenciones terapéuticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ampuero J, Romero Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol*. 2012[citado 10 ene 2013]; 35(8):585-93.
2. Neuschwander Tetri BA, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *J Hepatol*. 2003[citado 10 ene 2013]; 37(5):1202-19.
3. James FW, Day CP. Non alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*. 1998[citado 10 ene 2013]; 29(3):495-550.
4. Shamseddenn H, Getty JZ, Hamdallah IN. Epidemiology and economic impact of obesity and type diabetes. *Surg Clin North Am*. 2011[citado 10 ene 2013]; 91(6): 1163-72.
5. Tarantino G. Noninvasive investigations for nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010[citado 10 ene 2013]; 16 (38): 4784-91.

6. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010[citado 10 ene 2013]; 363: 1341-50.
7. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011[citado 10 ene 2013]; 343: 6891.
8. Bhala N, Angulo P, Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with advance fibrosis or cirrhosis: An International Collaborative Study. *J Hepatol*. 2011[citado 10 ene 2013]; 54(4): 1208-16.
9. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003[citado 10 ene 2013]; 38(6): 1449-57.
10. Brunt EM, Janney CJ, Di Bisceglie AM. Non alcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999[citado 10 ene 2013]; 94(9):2467-74.
11. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: WHO; 2006.
12. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Guía Cubana de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
13. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwandet Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008[citado 10 ene 2013]; 57(10):1441-47.
14. Kleiner DE, Bondini S, Goodman Z. Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007[citado 10 ene 2013]; 11(1):17-23.
15. Hui AY, Wong VW, Chan HL. Histological progression of non alcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005[citado 10 ene 2013]; 21(4): 407-13.
16. Kagansky N, Levy S, Keter D. Non alcoholic fatty liver disease a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int*. 2004[citado 10 ene 2013]; 24(6): 588-94.
17. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in non alcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008[citado 10 ene 2013]; 9(8): 616-22.
18. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Marzocchi R, Zannoni Ch, Vanni E, et al. Non alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004[citado 10 ene 2013]; 63(2): 143-51.
19. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009[citado 10 ene 2013]; 57: 205-10.

20. Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F, Nesienarceh R. Incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *Gastroenterol.* 2010[citado 10 ene 2013]; 10:56-65.
21. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011[citado 10 ene 2013]; 33(5): 525-40.
22. Raszeja J, Szymanik B, Lawniczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, et al. Validation of BARD scoring system in Polish patient with non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol.* 2010[citado 10 ene 2013]; 10:67.
23. Grigorescu M, Crisan D, Radu C, Grigorescu D, Sparchez Z, Serban A. A novel pathophysiological based panel of biomarkers for the diagnosis of non alcoholic steatohepatitis. *J Physiol pharmacol.* 2012[citado 10 ene 2013]; 63(4): 347-53.
24. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2003[citado 10 ene 2013]; 38(2):518-26.
25. Amato M, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adipose index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010[citado 10 ene 2013]; 33(4):920-22.
26. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A, et al. Creactive protein level in relation to varios features in non alcoholic fatty liver disease among obese patient. *J Hepatol.* 2011[citado 10 ene 2013]; 55(3): 660-65.

Recibido: 30 de marzo de 2013

Aprobado: 27 de noviembre de 2013

Dr. *Jorge Omar Cabrera Lavernia*. Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. Cuba.

Correo electrónico: [jomar@grannet.grm.sld.cu](mailto:jomar@grannet.grm.sld.cu)