

# Obesidad y enfermedad hepática

OBESIDAD E HÍGADO GRASO *pág.208* OBESIDAD Y HEPATITIS C *pág.214* OBESIDAD Y TRASPLANTE HEPÁTICO *pág.218*

## Puntos clave

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que constituye una auténtica epidemia y un problema de salud de primer orden en los países desarrollados.

La prevalencia actual de la obesidad en la población adulta americana es del 33% y en la española, del 15,5%, cifras que están aumentando de forma preocupante.

El índice de masa corporal y el perímetro abdominal son los parámetros utilizados para definir la obesidad y el sobrepeso en la práctica clínica diaria.

La obesidad se asocia a diabetes mellitus tipo 2, eventos cardiovasculares, diferentes tipos de cáncer y enfermedades respiratorias. Ello condiciona mayor mortalidad y menor esperanza de vida.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la manifestación hepática más frecuente de la obesidad, pero también pueden asociarse la hepatitis viral crónica, la hepatopatía alcohólica, la hemocromatosis, la toxicidad por fármacos y el hepatocarcinoma.

Para afrontar la epidemia de obesidad y evitar sus consecuencias, se precisa la creación de unidades clínicas multidisciplinarias en las que se debe incluir a los hepatólogos.

## Epidemiología

MERCEDES PÉREZ CARRERAS Y GREGORIO CASTELLANO TORTAJADA

Servicio de Medicina Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Se trata de una auténtica epidemia en los países desarrollados, en los que constituye uno de los problemas de salud más importantes<sup>1</sup>. La obesidad se asocia a enfermedades graves como la diabetes mellitus, eventos cardiovasculares, ciertos cánceres y otras afecciones muy prevalentes, entre las que se incluye la enfermedad hepática<sup>2,3</sup>. El manejo correcto de la obesidad requiere la atención de un equipo médico multidisciplinario que cuente con endocrinólogos, cardiólogos, hepatólogos, cirujanos y psicólogos. Para evaluar correctamente al paciente obeso, es imperativo que todos ellos conozcan la definición y los criterios diagnósticos de esta enfermedad y, específicamente, en el caso de los hepatólogos, cómo la obesidad puede afectar al funcionamiento del hígado.

## Definición de obesidad y criterios diagnósticos

La obesidad es una enfermedad que se define por un exceso de la grasa corporal. Sin embargo, en la práctica clínica diaria la obesidad se define por "exceso de peso corporal"<sup>1,4</sup>. De acuerdo con diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales, dicho "exceso" se calcula según el índice de masa corporal (IMC). El IMC es el cociente entre el peso (en el numerador, expresado en kilogramos) y la talla (en el denominador, expresada en metros y elevada al cuadrado). En el caso de los adultos, se han elaborado unas tablas según las cuales se define como obesos a los individuos con un IMC  $\geq 30$  y con sobrepeso a aquellos cuyo IMC se encuentre entre 25 y 29,9 (tabla 1). Para la población infantil y juvenil se utilizan curvas de

percentiles ajustadas por edad y sexo; se considera obesos a los niños y adolescentes con un IMC por encima del percentil 95 y con sobrepeso a los que se sitúan entre los percentiles 85 y 95<sup>4,6</sup>. Es habitual utilizar también el perímetro de la cintura como medida de distribución regional de la grasa visceral, parámetro que ha demostrado ser el mejor indicador del riesgo cardiovascular<sup>7,8</sup> (tabla 2).

## Epidemiología de la obesidad

En la última década se ha producido un crecimiento significativo de la prevalencia de la obesidad en todos los países desarrollados, particularmente en Estados Unidos, donde ha experimentado un incremento del 6% en la población adulta<sup>3,9</sup>. La prevalencia de la obesidad en España es mayor que en los países del norte de Europa, como Dinamarca, Suecia o Francia, pero menor que en Estados Unidos, Canadá o Reino Unido<sup>10</sup>. Se estima que la prevalencia actual en la población adulta de Estados Unidos es del 33%, mientras que en la española es del 15,5%. La sobrecarga ponderal también es cada vez más frecuente entre los jóvenes: casi un tercio de los niños y adolescentes estadounidenses y españoles tienen sobrepeso o son obesos, prevalencia que ha aumentado drásticamente del 5 al 20% durante las últimas décadas<sup>4,9,11</sup>. Se han observado diferencias en la prevalencia de la obesidad según el sexo, la edad, la raza y el nivel socioeconómico. En general, la obesidad es más frecuente en el sexo femenino según aumenta la edad. Las mujeres tienen menos músculo y masa ósea, y mayor proporción de grasa corporal subcutánea. Debido a los cambios fisiológicos en la composición corporal que se producen con la edad, a igualdad de IMC, las personas mayores tienen más porcentaje

## Lectura rápida



La obesidad constituye un problema de salud de primer orden por su elevada prevalencia y por asociarse a enfermedades graves como la diabetes mellitus tipo 2, eventos cardiovasculares y ciertas neoplasias malignas.

En la práctica clínica, la obesidad se define por el exceso de grasa corporal, que se calcula según el índice de masa corporal (IMC: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros). Es habitual utilizar también el perímetro abdominal como indicador de obesidad y de riesgo cardiovascular.

En el caso de los adultos, se han elaborado unas tablas según las que un individuo es obeso cuando su IMC es  $\geq 30$  y tiene sobrepeso si se encuentra entre 25 y 29,9. Para los niños y adolescentes se utilizan tablas de percentiles ajustadas por edad y sexo.

Se estima que la prevalencia de la obesidad en España es del 15,5%, menor que la de Estados Unidos, Canadá o Gran Bretaña, y superior a la de los país del norte de Europa. Su prevalencia en los niños y adolescentes de países desarrollados está creciendo significativamente las últimas décadas.

de grasa corporal. Además, se han encontrado diferencias étnicas en mujeres adultas (el 53% de obesidad en negras no hispanicas, el 46% en blancas no hispanicas y el 48% en mexicanas americanas). Por último, en los países menos desarrollados, la obesidad se considera un signo de elevado nivel socioeconómico<sup>1,12</sup>.

## Alteraciones asociadas a la obesidad

La obesidad ya no se puede considerar un tema exclusivo de los endocrinólogos. Actualmente se sabe que el sobrepeso y la obesidad se asocian a múltiples morbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y cardiovascular cerebral, la colestiasis, la demencia, el reflujo gastroesofágico, la trombosis venosa, la osteoartritis, la insuficiencia cardiaca, el síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales y de la fertili-

dad y alteraciones psicológicas, enfermedades, todas ellas, que suelen mejorar con la pérdida ponderal<sup>4,13</sup> (tabla 3). Además, estudios epidemiológicos han encontrado que la obesidad y el sobrepeso aumentan el riesgo de mortalidad y que disminuyen la esperanza de vida (tabla 3). Generalmente, esta mayor tasa de muertes se produce por enfermedad coronaria, complicaciones de la diabetes, neoplasias (esófago, colon, recto, hígado y vía biliar, páncreas, riñón, mama, endometrio, próstata, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple) y enfermedad respiratoria, aunque la enfermedad hepática constituye ya la tercera causa en algunas series<sup>1,2,14</sup>.

La obesidad visceral forma parte de una constelación de factores de riesgo denominada "síndrome metabólico", del que la resistencia a la insulina (RI) forma el eje central (fig. 1). Actualmente, se considera este síndrome como una entidad clínica especial, por su elevada prevalencia (el 20-30% en Estados Unidos y el 17-28% en España, según las diferentes zonas y comunidades autónomas), y porque se asocia a elevada morbimortalidad<sup>4,13</sup>. Hoy se sabe que la grasa visceral es capaz de mediar inflamación

**Tabla 1.** Criterios para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)

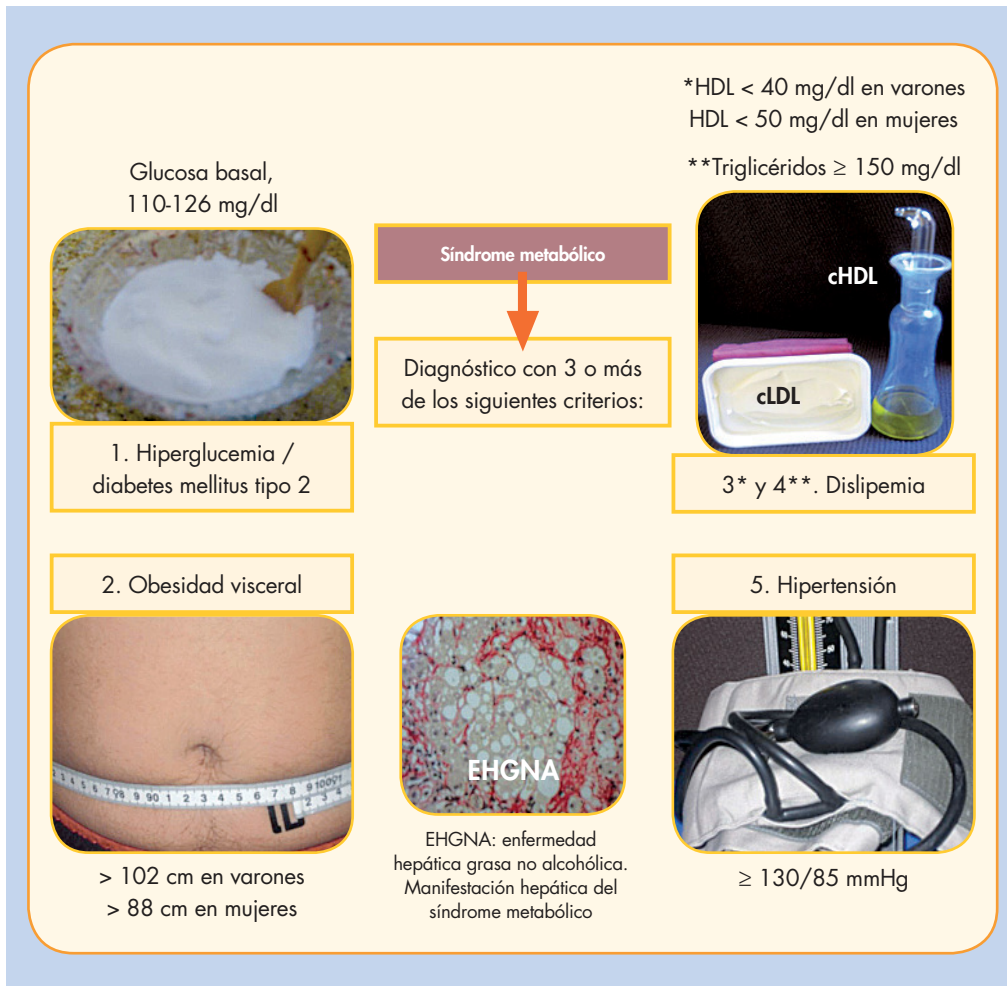
OMS	IMC	SEEDO
Bajo peso	< 18,5	Peso insuficiente
Normopeso	18,5-24,9	Normopeso
Preobesidad	25-29,9	Sobrepeso Grado I (25-26,9) Grado II (preobesidad) (27-29,9)
Obesidad clase I	30-34,9	Obesidad clase I (leve)
Obesidad clase II	35-39,9	Obesidad clase II (moderada)
Obesidad clase III (mórbida)	$\geq 40$	Obesidad clase III (mórbida)
		Obesidad clase IV (extrema)

**Tabla 2.** Riesgo relativo de enfermedades asociadas a la obesidad (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular) según el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal

Clase de obesidad	IMC	Riesgo relativo de enfermedad asociada	
		Perímetro abdominal	
		Varones: $\leq 102$ cm Mujeres: $\leq 88$ cm	> 102 cm > 88 cm
Normopeso	18,5-24,9	Ninguno	Ligeramente aumentado
Sobrepeso	25-29,9	Ligeramente aumentado	Aumentado
Obesidad clase I	30-34,9	Aumentado	Alto
Obesidad clase II	35-39,9	Alto	Muy alto
Obesidad clase III (mórbida)	$\geq 40$	Extremadamente alto	

Adaptado de Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6 Suppl 2:S51-209.





**Figura 1.** Condiciones clínicas que definen el síndrome metabólico según el panel de expertos para la detección, la evaluación y el tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos; Adult Treatment Panel III. Tomado de JAMA. 2001;285:2486-97.

y ser un factor independiente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por este mismo mecanismo, y a través de la RI, la grasa puede participar en la patogenia de la enfermedad hepática asociada a la obesidad<sup>2,3,15</sup>.

## Obesidad e hígado

Desde hace muchos años se sabe que la obesidad se asocia con manifestaciones hepáticas<sup>3,13,16</sup>. Diferentes estudios antes de los años ochenta, como los clásicos trabajos de Adler y Schaffner (1979), reconocieron que los obesos presentaban lesiones de esteatosis hepática (EH)<sup>17</sup>. Es a partir de 1980, momento en el que se publica el famoso estudio de Ludwig et al, cuando comienzan a reconocerse otras lesiones hepáticas relacionadas con la obesidad, como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)<sup>18</sup>. En los últimos 30 años se han publicado múltiples estudios que han analizado las alteraciones histológicas hepáticas en la obesidad. Se trata de

series retrospectivas que incluyen a pacientes obesos no alcohólicos en quienes se obtuvo una biopsia hepática previa a la cirugía bariátrica, de obesos con alteración de las transaminasas o hepatomegalia, o de necropsias de sujetos con obesidad. Según la mayoría de ellas, sólo un 2-10% de los individuos con obesidad presentan un hígado morfológicamente normal, mientras que el 4-24% tiene una cirrosis hepática en el momento del diagnóstico<sup>19-22</sup>. Como consecuencia de todos estos estudios, hoy se considera un hecho probado que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar lesiones hepáticas. Entre ellas, la más frecuente es la "enfermedad hepática grasa no alcohólica" (EHGNA), la cual puede progresar a formas avanzadas de hepatopatía, como la cirrosis y el hepatocarcinoma<sup>23-25</sup>. Además, hay publicaciones médicas que relacionan también la obesidad con el desarrollo y la progresión de enfermedades hepáticas de etiología bien definida, como las hepatitis virales, la hemocromatosis o la hepatopatía alcohólica<sup>26</sup>.

## Lectura rápida



En cada país existen diferencias en la prevalencia de la obesidad según sexo, edad, raza y nivel socioeconómico.

La obesidad y el sobrepeso aumentan el riesgo de mortalidad y disminuyen la esperanza de vida. Este hecho se justifica por su asociación con complicaciones de la diabetes, enfermedad coronaria, diferentes tipos de cánceres y enfermedades respiratorias.

La obesidad se considera un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de lesiones hepáticas como la EHGNA (enfermedad hepática grasa no alcohólica) y otras hepatopatías de etiología conocida (virales, alcohólica, hemocromatosis, déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, toxicidad por fármacos). Además, se considera un factor cancerígeno en el hígado cirrótico, favoreciendo la aparición del hepatocarcinoma.

La EHGNA es un espectro evolutivo de lesiones que incluye la esteatosis hepática (EH), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. Hoy se considera que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico, y que la obesidad y la resistencia a la acción de la insulina tienen un papel clave en esta asociación.



## Lectura rápida



Se estima que la prevalencia de la EHGNA es del 20-30% en la población adulta de los países desarrollados. La ausencia de estudios poblacionales y la discrepancia en los métodos y criterios histológicos diagnósticos empleados por los diferentes investigadores impiden conocer la prevalencia real de esta enfermedad.

De acuerdo con diferentes series epidemiológicas, sólo un 2-10% de los adultos con obesidad tienen un hígado morfológicamente normal; un 80-90% de ellos presentan lesiones de EHGNA: el 61% EH, el 39% EHNA y el 10% fibrosis hepática significativa.

La elevación inexplicable de las transaminasas parece asociarse al IMC y la obesidad visceral, aun en ausencia de síntomas o de enfermedad hepática.

El impacto de la obesidad y la EH en la hepatitis crónica por el virus C (HC-VHC) es un hecho muy bien estudiado: aproximadamente el 50% de las HC-VHC cursan con esteatosis y en el 6-18% se observan también lesiones típicas de EHNA.



# Obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica

La EHGNA constituye un espectro de enfermedad hepática que abarca desde la esteatosis hepática simple hasta la EHNA, y que puede evolucionar hacia cirrosis y fallo hepático<sup>27-30</sup>. En la actualidad se considera la EHGNA una de las formas más importantes de enfermedad hepática. Se estima que, en la población general de los países desarrollados, la EHGNA tiene una prevalencia del 20-30% y que alrededor del 2-3% tiene EHNA<sup>2,31-33</sup>. Sin embargo, resulta difícil conocer la prevalencia real de esta enfermedad por diferentes motivos: a) la

mayoría de los estudios publicados son series de pacientes y existen pocos que sean poblacionales; b) la prevalencia de esta enfermedad varía mucho con las características de la población (sexo, edad, raza, etc.), y c) el método de diagnóstico utilizado por los investigadores es variable y, generalmente, se establece por ultrasonografía en los estudios poblacionales, obviando la biopsia hepática. Además, en el caso de la EHNA, existen discrepancias en los criterios histológicos utilizados para la valoración de las lesiones<sup>1,29</sup>.

Se ha descrito un grupo de factores de riesgo para que aparezca la EHGNA, como el sexo masculino, la edad, la obesidad, la RI y las alteraciones cardiometabólicas que definen el síndrome metabólico. La obesidad es una de las condiciones clínicas que más se asocia a la EHGNA. Estudios poblacionales que determinan triglicéridos intrahepáticos mediante espectroscopia por resonancia magnética demuestran que aproximadamente un tercio de la población adulta americana tiene EH y que el factor de riesgo más importante para ello, por encima incluso del abuso del alcohol, es la obesidad<sup>34</sup>. Dichos estudios encuentran también mayor prevalencia de la EH entre los hispanos, en los que se relaciona con una mayor frecuencia de obesidad visceral y de RI<sup>26,32,33</sup>.

Se calcula que la EHGNA tiene una prevalencia en la población adulta obesa del 80-90% y del 40-70% entre los niños<sup>1,25</sup>. Machado et al han revisado recientemente la prevalencia de esta enfermedad en 12 estudios prospectivos publicados en los últimos 10 años, que suman un total de 1.620 pacientes con obesidad severa, a quienes se efectuó una biopsia hepática durante la cirugía bariátrica<sup>35</sup>. Según dicha revisión, el 91% de los pacientes obesos tienen EH y la prevalencia de EHNA en ellos es del 37% (tabla 4). En una serie española, Ferrer et al detectaron lesiones de EHGNA en el 88% de adultos obesos antes de la derivación biliopancreática: el 61% con EH, el 39% con EHNA y el 10% con fibrosis significativa<sup>36</sup>. Algunos autores han encontrado mejoría de las lesiones de EHGNA tras la pérdida ponderal tras la cirugía de la obesidad. Mathurin et al hallaron mejoría de la EH, de las lesiones de EHNA y de la supervivencia en su grupo de 381 obesos 1 año después de la cirugía bariátrica, cambios que relacionaron con la mejoría de la RI asociada a la pérdida ponderal<sup>37</sup>.

Es importante destacar que, en ocasiones, la EHGNA se ha considerado como la manifestación hepática del síndrome metabólico. Marceau et al demostraron, por primera vez, la relación entre el síndrome metabólico y las lesiones morfológicas de la EHGNA en una serie de

**Tabla 3.** Alteraciones asociadas a la obesidad

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica
Cardiopatía isquémica
Enfermedad cerebrovascular
Otras alteraciones cardiorrespiratorias
Insuficiencia cardíaca congestiva
Insuficiencia ventilatoria
Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Alteraciones metabólicas
Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
Hipertensión arterial
Dislipemia aterógena
Hiperuricemia
Alteraciones en la mujer
Disfunción menstrual
Síndrome de ovarios poliquísticos
Infertilidad
Riesgo perinatal
Incontinencia urinaria
Digestivas
Colelitiasis
Reflujo gastroesofágico y hernia de hiato
Hepáticas
Esteatosis hepática, esteatohepatitis y cirrosis criptogénica
Progresión de la hepatitis crónica por los virus C y B
Hemocromatosis
Hepatopatía alcohólica
Déficit de $\alpha$ 1-antitripsina
Toxicidad por fármacos
Hepatocarcinoma
Osteomusculares
Artrosis
Lesiones articulares y deformidades óseas
Otras alteraciones
Insuficiencia venosa periférica
Enfermedad tromboembólica
Cáncer (vesícula y vías biliares, mama, endometrio, colorrectal, próstata)
Hipertensión endocraneal benigna
Alteraciones cutáneas
Alteraciones psicológicas y psicosociales
Trastornos del comportamiento alimentario

Adaptado de Salas-Salvadó et al<sup>4</sup>.

551 pacientes obesos antes de la cirugía de la obesidad: hallaron EH en el 86%, EHNA en el 24% y cirrosis inesperada en el 2% de ellos, y asociaron la aparición de estas lesiones con cada uno de los componentes de este síndrome, incluyendo el IMC y la obesidad visceral<sup>13</sup>. En muchos de estos estudios se ha buscado la relación de las transaminasas con la obesidad y la EHGNA. Se ha encontrado que la elevación inexplicable de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) se asocia al IMC y la obesidad visceral, aun en ausencia de síntomas y de enfermedad hepática. En el famoso estudio poblacional italiano QUOVADIS, se encontró un aumento de ALT en el 21% y de AST en el 10% de los obesos, según el IMC<sup>38</sup>.

Las conclusiones de todos estos estudios podrían resumirse en: *a)* la EHGNA es muy prevalente en la población obesa; *b)* existe asociación entre la EHGNA y cada uno de los componentes del síndrome metabólico, incluidos el IMC y el perímetro abdominal; *c)* la obesidad se relaciona preferentemente con la EH, mientras que la RI y la propia EH son condicionantes de lesiones de EHGNA más avanzadas, como la EHNA y la fibrosis; *d)* la pérdida de peso y, especialmente, la normalización de la RI se asocian a mejoría de las lesiones de EHGNA, y *e)* la elevación de las enzimas hepáticas en los individuos obesos no ha demostrado ser útil para predecir el diagnóstico de EHGNA.

## Obesidad como factor de riesgo en enfermedades hepáticas de otras etiologías

Existen evidencias que indican que la obesidad y las lesiones hepáticas de EHGNA pueden exacerbar el daño hepático en otras enfermedades como la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (HC-VHC) y B, la hepatopatía alcohólica, el daño hepático por fármacos, la hemocromatosis o el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina (tabla 3):

– El impacto de la obesidad y de la EH en pacientes con HC-VHC es lo que más se ha estudiado y sobre lo que hay más publicaciones<sup>39-41</sup>. Aproximadamente el 50% de las biopsias hepáticas con HC-VHC presentan EH y en el 6-18% de estas hay lesiones de EHNA. Esta asociación de HC-VHC y EHGNA se ha relacionado con una combinación de factores virales y del huésped, particularmente el IMC y la obesidad visceral. Mientras que en el caso del genotipo 3 del VHC la EH se ha relacionado con un efecto del virus en el metabolismo graso, la EH presente en los pacientes infectados por un genotipo diferente del 3 (genotipo 1, en su mayoría) se ha asociado, en el 70% de las ocasiones, con factores metabólicos del huésped,

### Lectura rápida



Las lesiones de EHGNA asociadas a la HC-VHC se relacionan con el propio virus, en el caso del genotipo 3, y con factores metabólicos del huésped, como la obesidad y el sobrepeso, en el caso de los genotipos diferentes del 3.

La obesidad y la EH agravan la lesión histológica hepática producida por el VHC, el virus de la hepatitis B, el alcohol y algunos fármacos, como el metotrexato o el tamoxifeno. Además, en el caso del VHC, favorecen la progresión a cirrosis y disminuyen las posibilidades de respuesta al interferón alfa.

La epidemia de la obesidad y sus posibles consecuencias en la salud hacen necesaria la creación de unidades clínicas multidisciplinares, de las que el hepatólogo debe formar parte.

**Tabla 4.** Características histológicas hepáticas en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. Revisión de 12 estudios observacionales y transversales retrospectivos

Estudio	EHNA (%)	EH (%)	Inflamación (%)	Fibrosis (%)	Cirrosis (%)
Marceau et al	–	86	24	74	2
Dixon et al	25	96	58	26	1
Sepúlveda et al	91	–	97	97	–
Poniachik et al	–	91	46	47	1
Beymer et al	33	85	50	48	0
Spaulding et al	56	90	75	52	2
Abrams et al	36	98	98	67	2
Shalhub et al	37	–	–	13	7
Ong et al	24	93	–	25	1
Boza et al	26	98	–	24	2
Lima et al	57	99	60	21	0
Stratopoulos et al	98	98	–	94	0
Total	37	91	50	60	1,7

EH: esteatosis hepática; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

Adaptado de Machado et al. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2006;45:600-6.



## Bibliografía recomendada

Ogden C, Yanovski S, Carroll M, Flegal K. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132:2087-102.

*Revisión de los datos epidemiológicos de la obesidad en Estados Unidos. Analizan su prevalencia, las diferencias según las características demográficas, las implicaciones de la obesidad en la salud y la mortalidad asociada.*

Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010;39:57-68.

*La autora es una autoridad reconocida en el tema de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y en este artículo presenta una revisión actualizada de esta enfermedad, centrándose específicamente en su relación con la obesidad.*

Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.

*Se trata de una conferencia de consenso en la que el denominado Grupo Colaborativo de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad analiza los datos epidemiológicos de la obesidad en España y actualiza los criterios diagnósticos de esta enfermedad.*

como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Diferentes estudios coinciden en que la EH y la obesidad agravan la lesión histológica producida por el VHC, favorecen la progresión de la fibrosis y disminuyen la posibilidad de respuesta al tratamiento antiviral. Así, se ha encontrado que los obesos con HC-VHC tienen un 80% menos de oportunidades de respuesta viral sostenida, en comparación con aquellos con sobrepeso o con peso normal. Bressler et al observaron que la obesidad es un factor predictivo negativo de la respuesta al tratamiento antiviral con interferón alfa, independiente del genotipo y la fibrosis<sup>41</sup>. Aunque no se conoce el mecanismo patogénico exacto, parece que la RI, la liberación de citocinas, como el TNF $\alpha$ , y la alteración en la absorción del interferón alfa en los sujetos obesos podrían tener un papel importante<sup>15,39</sup>.

– Se han encontrado lesiones de EHGNA en el 19% de los pacientes con HC por el virus de la hepatitis B, aunque, en este caso, la EH se relaciona únicamente con los factores metabólicos del huésped y no con el propio virus. Existen evidencias de que el IMC y el perímetro abdominal se asocian a la progresión de la fibrosis también en este grupo de enfermos<sup>42</sup>.

– El exceso de peso también es un reconocido factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatopatía alcohólica (EH, hepatitis y cirrosis). Esta acción sinérgica o aditiva de la obesidad y el alcohol se ha relacionado con la liberación de TNF $\alpha$  y con la RI<sup>26,43</sup>.

– Se ha propuesto que factores metabólicos, como la obesidad y la EH, podrían aumentar la sensibilidad al daño hepático por fármacos. Así, se ha descrito que la hepatotoxicidad por el tamoxifeno o el metotrexato es más frecuente en pacientes con sobrepeso y EH<sup>39,41</sup>.

– La relación de la obesidad, la EHGNA y la hemocromatosis es compleja y requiere más estudios. Existen publicaciones recientes y preliminares, según las cuales la obesidad es un factor predisponente de progresión y de trasplante hepático en la enfermedad hepática por deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina<sup>24,39</sup>.

– Por último, cada vez es mayor el interés por la asociación entre la obesidad y el hepatocarcinoma. Se ha especulado que la EH puede ser un factor cancerígeno en pacientes obesos con cirrosis criptogénica o con cirrosis por el VHC. Esta información puede tener implicaciones terapéuticas y a la hora de establecer programas de detección precoz de hepatocarcinoma<sup>24,44,45</sup>.

En resumen, la epidemia de la obesidad pondrá a un gran número de individuos en riesgo de enfermedad hepática en los próximos años y se precisan estrategias que permitan evitarlo. Para ello, es necesario crear unidades clínicas mul-

tidisciplinares, de las que el hepatólogo debe formar parte, y una política pública dirigida a potenciar los programas de conducta que modifiquen el estilo de vida hacia la dieta sana y el ejercicio. En el caso del hígado, estas medidas no sólo pueden afectar a la EHGNA, sino que también pueden condicionar el tratamiento y la prevención de otras hepatopatías, como la HC-VHC y el cáncer de hígado.

## Bibliografía

 [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

- Ogden C, Yanovski S, Carroll M, Flegal K. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132:2087-102.
- Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:S74-S80.
- Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010;39:57-68.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
- Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:75-81.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WC. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-7.
- Nieto-García FJ, Bush TL, Keyl PM. Body mass definitions of obesity: sensitivity and specificity using self-reported weight and height. *Epidemiology*. 1990;1:146-52.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1994-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-55.
- Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev*. 2005;6:11-2.
- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:608-12.
- Chang VW, Lauderdale DS. Income disparities in body mass index and obesity in the United States, 1971-2002. *Arch Intern Med*. 2005;165:2122-8.
- Marceau P, Biron S, Houli F-S, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1513-7.
- Barrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacLennan RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-9.
- Tarantino G. Fat: A matter of disturbance for the immune system. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4762-72.
- Moreno Sánchez D, Castellano Tortajada G. El hígado en la obesidad. *Gastroenterol Hepatol*. 1993;16:550-7.
- Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*. 1979;67:811-6.
- Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:342-8.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono O, Fernández-Bermejo M, Majano P, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol*. 2000;33:716-24.
- Pérez-Carreras M, Castellano G, Gutiérrez MA, Colina F, Marcos M, Solís JA. Esteatohepatitis no alcohólica: una entidad no tan infrecuente. *Rev Esp Enf Digest*. 1998;90:240-1.



21. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12:1106-10.
22. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1345-55.
23. Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
24. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma- epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1051-63.
25. Miquilena ME, García Monzón C. Obesidad y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:591-604.
26. Clouston AD, Jonsson J, Powell EE. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis C virus, alcohol, hemochromatosis, and others. *Clin Liver Dis*. 2007;11:173-89.
27. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1236-43.
28. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic liver disease. *Am J Pathol*. 2007;128:837-47.
29. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42:132-8.
30. Adinolfi L, Gambardella M, Andreana A, Tripodi M-F, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33:1358-64.
31. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S4-8.
32. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-7.
33. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-45.
34. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics*. 2009;29:1253-77.
35. ● Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600-6.
36. Ferrer M, Rico M, Carvia C, Gálvez A, Casado M, Velasco J, et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Cir Esp*. 2008;84:313-7.
37. Mathurin P, Hollebecque A, Amalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo M, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137:532-40.
38. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglio E, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
39. ● Powell E, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*. 2005;42:5-13.
40. Liew P-L, Lee W-J, Lee Y-C, Wang H-H, Wang W, Lin Y-C. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic disease. *Obes Surg*. 2006;16:1584-93.
41. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:639-44.
42. Bondini S, Kallman J, Wheleler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver International*. 2007;27:607-11.
43. Diehl AM. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2004;34:81-7.
44. Persico M, Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1171-6.
45. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma-epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1051-63.

## Bibliografía recomendada

Powell E, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*. 2005;42:5-13.

*Revisión sobre el papel de la esteatosis hepática, la obesidad y otros factores metabólicos en el desarrollo y la progresión de enfermedades hepáticas de etiología específica. Analiza con mayor detalle su influencia en la hepatitis crónica por el virus C.*

Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600-6.

*Metaanálisis de 12 estudios observacionales y transversales que suman 1.620 pacientes con obesidad. Con la información de estos estudios, obtienen la prevalencia real de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en los últimos 5 años en un grupo importante de obesos previa cirugía bariátrica.*