

Enfermedad grasa del hígado no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus 2

Mayor M.C. José Isidro **Minero-Alfaro**,* Tte. Cor. M.C. Helena **Martínez López***

Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Hospital Central Militar.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad grasa del hígado no alcohólica incluye tanto la esteatosis como la esteatohepatitis no alcohólica, recientemente se ha incrementado su trascendencia en reconocerla como una condición que potencialmente proporciona daño hepático crónico.

Objetivo. Identificar los factores de riesgo que favorecen la enfermedad grasa del hígado no alcohólica y demostrarla mediante biopsia hepática percutánea, en el contexto del paciente que presenta diabetes mellitus 2 en control metabólico regular y bueno.

Método. Estudio prospectivo, descriptivo, transversal, en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Central Militar.

Resultados. Se clasificaron los hallazgos histológicos encontrados en enfermedad grasa del hígado no alcohólica de acuerdo con la clasificación de Matteoni, se describen los hallazgos de cambios ultrasonográficos y modificaciones en los niveles de triglicéridos, colesterol, glucosa, aspartato aminotransaminasa, alanino aminotransaminasa, fosfatasa alcalina y cálculo de índice de masa corporal.

Palabras clave: Enfermedad grasa del hígado no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes mellitus 2.

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) incluye tanto la esteatosis como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), recientemente se ha incrementado su trascendencia en reconocerla como una condición que potencialmente proporciona daño hepático crónico. La fisiopatología y el tratamiento permanecen poco claros en

Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients

SUMMARY

Introduction. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes so much the steatosis (fatty liver) as the nonalcoholic steatohepatitis (NASH), recently has been increased their importance in recognizing it like a condition that potentially provides chronic hepatic damage.

Objective. To identify risk factors which favored nonalcoholic fatty liver disease and to demonstrate it by means of hepatic percutaneous biopsy, in the context of the patient who presents/displays diabetes mellitus 2 in regular and good metabolic control.

Method. Prospective-descriptive and transversal study in patient of the Gastroenterology Service in the Military Central Hospital.

Results. The histologic findings were classified in nonalcoholic fatty liver disease according to the classification of Matteoni, describe to the findings of ultrasonographic changes and modifications in the levels of triglycerides, cholesterol, glucose, aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and calculation of index of corporal mass.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), non alcoholic steatohepatitis (NASH), diabetes mellitus 2.

muchos aspectos.¹ La evolución natural de la EHGNA es parcialmente conocida, aunque 46% de los pacientes con EHNA desarrolla afección histológica y progresiva hacia la cirrosis durante el seguimiento por más de 10 años. Los pacientes con hígado graso representan un problema diagnóstico para el clínico, esto es especialmente cierto en los pacientes diabéticos, obesos y con dislipidemia, quienes tienen un riesgo elevado de EHGNA silente. Aunque datos recientes

* Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Mayor M.C. José Isidro Minero-Alfaro

Sala de Gastroenterología HCM Blvd. Ávila Camacho S/N Lomas de San Isidro, Del. Miguel Hidalgo. México, D.F. C.P. 11200. Tel.: 5557-3100 Ext. 1836.

Correo electrónico: drisidrominero@hotmail.com.mx

Recibido: Septiembre 11, 2006.

Aceptado: Diciembre 18, 2006.

indican que la terapia para control de la diabetes disminuye la esteatohepatitis, existe una pequeña evidencia de los efectos en el hígado de otros medicamentos que comúnmente se emplean en el cuidado de estos pacientes. La EHNA se clasifica en dos tipos: el primario debido a enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus 2 (DM-2) e hiperlipidemia, y el consecutivo al consumo de fármacos (corticoesteroides, amiodarona, nifedipino). La evolución natural de la EHNA es parcialmente conocida, aunque 46% de los pacientes con EHNA desarrolla afección histológica y progresiva durante el seguimiento por más de 10 años.

En un estudio de Santiago T.M. realizado en el Hospital Central Militar en 2003, se estableció que el Servicio de Gastroenterología del H.C.M. tiene en seguimiento clínico una población de 456 pacientes con hepatopatía crónica, de los cuales 263 son mujeres (57.6%) y 193 hombres (42.32%), siendo la etiología más frecuente la ingesta crónica de alcohol (51.78%), en segundo lugar la infección crónica por virus de la hepatitis C (26.8%) y en tercer sitio las hepatopatías crónicas catalogadas como criptogénicas (21.42%).² Más de 70% de los casos con cirrosis criptogénica tiene factores de riesgo para EHNA (obesidad y diabetes mellitus 2) y se ha observado que cuando estos individuos se someten a trasplante hepático, de 10 a 38% vuelven a desarrollar EHNA. La prevalencia del EHNA es de 20% (límites de 15 a 39%), su evolución es benigna y no progresiva, mientras que en los pacientes con EHNA la frecuencia varía de 2 a 3% (límites de 1.2 a 4.8%) aunque se informa de 1 a 9% en aquellos sujetos sometidos a biopsia hepática y de 6% en estudios de necropsia.³ En personas delgadas la prevalencia es de 2.7% y suele elevarse hasta 18.5% en pacientes con obesidad mórbida con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 40.⁴ La enfermedad se ha descrito más frecuente en la quinta y sexta décadas de la vida, más común en el sexo femenino y por lo general relacionada con hiperlipidemia o DM. Aunque es un problema multifactorial, algunos de los factores más relacionados se encuentran en el sexo femenino, obesidad, DM 2, e hiperlipidemia, además del síndrome de resistencia a la insulina siendo uno de los factores predisponentes. La relación entre DM 2 y EHNA varía entre 2 y 50% de los casos; por lo general, más de un tercio de los pacientes sufre diabetes o hiperglicemia en ayuno al momento del diagnóstico o el problema metabólico precede durante varios años a EHNA.⁵ Las alteraciones en la homeostasis de los lípidos pueden presentarse en todas las formas de esteatosis hepática, ya que existen tres factores predisponentes:

1. Aumento de la captación por el hígado de ácidos grasos, como resultado de la mayor movilización de ácidos grasos de adipocitos periféricos.
2. Incremento de la síntesis endógena de ácidos grasos.
3. Disminución de la disposición de ácidos grasos ocasionada por defectos de la oxidación beta mitocondrial de éstos, cambios de otras vías de oxidación, como la mi-

trocondrial o la peroxisomal, o menor exportación de ácidos grasos secretados del hepatocito unidos a apolipoproteína b como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).⁶

Es aceptado que el estrés oxidativo mediado por la producción de radicales libres contribuye al daño hepático al promover la formación de productos de la peroxidación de lípidos de la membrana celular del hepatocito como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal que son mediadores profibrinógenos y proinflamatorios y provocan la muerte del hepatocito, infiltrado inflamatorio, formación de cuerpos hialinos de Mallory y estimulación de las células estelares que favorecen la producción de colágena, proliferación de células inflamatorias y secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); esto es una expresión de la actividad de células inflamatorias, especialmente de los neutrófilos.⁷ En realidad el estrés oxidativo juega un doble papel en la etiopatogenia de la EHNA de manera directa, al causar lesión hepatocelular, e indirecta, al activar la reacción inflamatoria y perpetuar la fibrosis tisular. La oxidación de los ácidos grasos se lleva a cabo gracias a la oxidación beta, mecanismo efectuado tanto en la mitocondria como en los peroxisomas y los microsomas. Si existe saturación de la oxidación beta-mitocondrial, entra en juego la oxidación beta de los peroxisomas que son fuente de estrés oxidativo y formación de peróxido de hidrógeno; éste, en condiciones normales, se convierte en oxígeno y agua pero cuando el sistema se altera se convierte en radicales altamente reactivos (hidroxilos) en presencia de hierro libre. La deficiencia de enzimas de la oxidación beta de los peroxisomas puede ser una causa importante de esteatosis hepática microvesicular en EHNA; la deficiencia de oxidasa de acetil coenzima A, altera la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (mayor de 20 carbonos) y ácidos dicarboxílicos, lo que ocasiona esteatosis microvesicular y esteatohepatitis. La actividad del infiltrado inflamatorio crónico y de algunos prooxidantes pueden aumentar la matriz extracelular en el hígado y también en el depósito de colágena que está regulado por la expresión de genes de colágena, actividad que puede aumentar debido a los niveles elevados de oxígeno.⁸ De igual modo, un incremento en los niveles de ácidos grasos intrahepáticos favorece el estrés oxidativo que puede inducir la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y cirrosis. Por otra parte, la mitocondria es una fuente importante en la producción de especies reactivas de oxígeno que pueden activar el cambio de esteatohepatitis y fibrosis por mecanismos como la peroxidación de lípidos e inducción de citocinas.

Con respecto a la resistencia a la insulina, la infiltración de lípidos en los hepatocitos, sobre todo en la forma de triglicéridos, es un requisito para el desarrollo de EHNA. Las alteraciones metabólicas de la acumulación de lípidos consisten principalmente en la captación, síntesis, degradación o secreción de lípidos, resultado de la resistencia a la insulina. Las características principales del síndrome metabólico son: La hiperinsulinemia con resistencia a la insulina, lo cual

puede inducir un perfil de lípidos alterados (hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad HDL), y la hipertensión arterial, lo cual predispone a secuelas vasculares. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina ocurren a menudo con pacientes con EHNA debido a una pobre extracción de insulina por el hígado y a un aumento de la secreción pancreática que compensa la baja sensibilidad a la insulina.⁹

La resistencia a la insulina desempeña un papel central en la patogenia de la EHNA y se relaciona con un aumento de la oxidación de los lípidos y disminución de la de los carbohidratos. La insulina en condiciones normales, facilita la disponibilidad tisular de glucosa sobre todo en el músculo esquelético, lo que no ocurre en sujetos con síndrome de resistencia a la insulina (SRI); la insulina promueve la lipogénesis periférica, mientras que en pacientes obesos y diabéticos con SRI estimula la lipólisis, al elevar los niveles circulantes de ácidos grasos libres, y por ello puede incrementar el estrés oxidativo al aumentar la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial. Esto provoca una mayor actividad respiratoria de la mitocondria, que produce gran cantidad de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo a través de una proteína no acopladora (UCP)2 que al parecer no influye en la gravedad de la EHNA.¹⁰

El SRI es un fenómeno metabólico presente en personas obesas, con DM 2, cirrosis y EHNA. Contribuye al desarrollo de esteatosis hepática al acentuar la lipólisis y la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico, así como la captación por el hígado de ácidos grasos libres y la sobreexpresión de CYP2E1. Un estado de hiperinsulinemia ejerce un efecto antilipolítico por inhibición de la lipasa sensible a hormonas que disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Dentro del hígado la insulina suprime la oxidación beta mitocondrial y estimula la síntesis de ácidos grasos de la glucosa y el daño mitocondrial reduce la vía predominante de la oxidación beta de ácidos grasos, así como el metabolismo intermedio y la generación de energía dentro del hepatocito.

Los sujetos con EHNA son en su mayoría asintomáticos aunque muestran manifestaciones clínicas inespecíficas, como fatiga, malestar general o dolor en el hipocondrio derecho, que pueden ser hallazgos habituales. En ocasiones existe sólo hepatomegalia, sin ictericia, y los datos de esplenomegalia o signos clínicos de hipertensión portal son muy raros. De ahí que casi siempre el paciente es sospechoso del diagnóstico por la presencia de alteraciones del laboratorio descubiertas de manera incidental. Dentro del patrón característico del laboratorio se encuentran la elevación moderada de aminotransferasas ALT y AST, así como también hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia. Los niveles altos de fosfatasa alcalina y gamaglutamil transpeptidasa (GGT) son comunes y se notifican en 25 a 75% de los casos; menos frecuentes son la elevación de bilirrubina, hipoalbuminemia o tiempo de protrombina prolongado, valores que pueden estar presentes en 10 a 15% de los casos con diagnóstico de EHNA, si bien las alteraciones

no son típicas, sí ayudan a excluir otras causas potenciales de enfermedad hepática luego de descartar alcoholismo y marcadores virales positivos.

Se han utilizado varias técnicas de imagen no invasivas, como el ultrasonido de hígado y vías biliares, tomografía por computadora (TC) y resonancia magnética (RM), las cuales pueden detectar la infiltración grasa del hígado típica de estos pacientes pero sin poder diferenciar entre la simple esteatosis hepática y la esteatohepatitis. El USG muestra el hígado con una imagen ecogénicamente difusa (hígado brillante) con disminución de la visualización sonográfica de la vena porta y hepáticas por compresión del parénquima por la esteatosis. Cuando se obtienen estudios de TC se identifica por lo general el grado de atenuación del parénquima. Habitualmente en el hígado normal, el valor de atenuación es de 45 a 65 uH, mientras que en la esteatosis disminuye a 8 uH, casi siempre el diagnóstico de esteatosis es fácilmente confirmada mediante estudios de TC sin contraste, ya que la vascularidad no se afecta. El procedimiento más sensible para reconocer infiltración grasa del hígado es la RM aunque, cuando la imagen sugiere esteatosis y el paciente tiene elevadas las aminotransferasas, debe solicitarse una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de EHNA.

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de EHNA y se confirma por hallazgos histológicos, que son muy similares a los encontrados en la esteatohepatitis alcohólica. Para el diagnóstico de EHNA se debe descartar alcoholismo crónico y hepatitis viral y demostrar marcadores virales negativos.

La evaluación histológica de rutina comprende las tinciones habituales de hematoxilina-eosina (HE) para demostrar cambios de la configuración del parénquima, anomalías del hepatocito y tipo de infiltrado inflamatorio; la tinción de Masson permite visualizar la localización y el depósito de colágena y la de Pearls reconocer hierro en los hepatocitos. Por lo general los hallazgos comprenden la presencia de esteatosis macrovesicular difusamente distribuida, que se presenta con diferentes grados de gravedad casi en 100% de los casos, inflamación lobular o parenquimatosas mixta, crónica y de polimorfo nucleares de (56-100%), con o sin necrosis focal (25-57%), y con grados variables de fibrosis perisinusoidal y perivenular (41-100%), balonización (100%), y la presencia de cuerpos hialinos de Mallory (24 a 90%). La presencia de cuerpos de Mallory y el grado de fibrosis están vinculados con un mal pronóstico en comparación con otros hallazgos de tipo inflamatorio. La realización de una biopsia hepática es de suma importancia sobre todo porque se le considera el estándar de oro para establecer el diagnóstico y determinar las características propias y extensión del daño, así como descartar lesiones concomitantes que sugieran la presencia de una enfermedad coexistente.

En 1999, Matteoni C.A. describe una clasificación histológica para enfermedad grasa del hígado no alcohólica de fácil aplicación en la práctica clínica cotidiana, que permite establecer el grado de afección y su pronóstico, consideran-

Cuadro 1. Clasificación histológica de Matteoni para enfermedad grasa del hígado no alcohólica.

Tipo 1	Esteatosis, sin inflamación.
Tipo 2	Esteatosis más inflamación.
Tipo 3	Esteatosis mas balonización.
Tipo 4	Esteatosis más balonización y/o Cuerpos de Mallory, Fibrosis.

do que los tipos 3 y 4 son los que potencialmente progresan a cirrosis (*Cuadro 1*).³

Métodos

Es un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, no comparativo, cuyo objetivo fue el de identificar los factores de riesgo que favorecen la enfermedad grasa del hígado no alcohólica y demostrarla, en el contexto del paciente que presenta diabetes mellitus 2 y que acude a atención médica al sistema de sanidad militar. En el Hospital Central Militar existen archivos históricos que indican que el Servicio de Gastroenterología tiene en seguimiento clínico a 456 pacientes con cirrosis hepática, estableciéndose que la tercera causa de cirrosis hepática es la catalogada como criptogénica con 97 pacientes, lo que representa 21.42%; considerando que 70% de los pacientes con cirrosis criptogénica tienen factores de riesgo para enfermedad grasa del hígado no alcohólica.

Se consideró como universo de trabajo todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 que acudieron a cita a la Consulta Externa de Gastroenterología por presentar transaminasemia y/o cambios en la ecogenicidad en ultrasonido hepático, en el periodo comprendido de septiembre de 2004 a mayo del 2006, con ausencia de reactividad a anticuerpo de virus de hepatitis C y antígeno de superficie de virus de hepatitis B y que cumplieran con criterios de selección considerándose que se les haya descartado por interrogatorio directo con los familiares ingesta de alcohol mayor a 20 g semanales, además presentar negatividad a anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso, excluyéndose los pacientes con ingesta de tamoxifeno, amiodarona, nifedipino y antecedente de cirugía bariátrica.

Se calculó una muestra representativa de los pacientes que se encuentran bajo seguimiento por hepatopatía crónica criptogénica en la Consulta Externa de Gastroenterología, obteniéndose 10 pacientes que cumplieran con los criterios de selección antes mencionados, a los cuales se les practicó biopsia hepática percutánea, realizándose tinciones de hematoxilina y eosina y tricómico de Masson a fin de realizar clasificación histológica de diversos grados de enfermedad grasa del hígado no alcohólica de acuerdo con la clasificación de Matteoni, además cálculo de índice de masa corporal, determinación sérica de glucosa, transaminasas, fosfatasa alcalina, triglicéridos y colesterol séricos, se describieron los hallazgos de cambios ultrasonográficos. Se realizó estudio estadístico descriptivo reportándose en porcentajes de acuerdo con las frecuencias de las variables, presentándose en cuadros y figuras de pastel.

Resultados

De los 10 pacientes incluidos en la muestra ocho fueron del sexo femenino y dos del sexo masculino, con edades que fluctuaron entre 35 y 58 años, con una edad promedio de 48.2 años, una moda de 58 y mediana de 51.5.

El control metabólico en esta muestra de pacientes fluctuó entre 112 mg/dL y 189 mg/dL, identificándose como buen control en 60% y regular control en 40%. El nivel de triglicéridos se encontró en 70% como mal control y 30% con buen control considerado como mal control con triglicéridos superiores a 160 mg/dL. El colesterol sérico se encontró en 80% normal y 20% con control malo, identificándose como control malo con colesterol mayor de 200 mg/dL. El 60% presentó elevación de ALT, de éstos se clasificaron como elevación leve 40%, elevación moderada 10 % y elevación severa 10%. Cuarenta por ciento no presentó elevación de ALT, con respecto a los niveles séricos de AST fueron normales en 50%, 40% con elevación leve y 10% con elevación moderada. No existe correlación bioquímica entre grado de transaminasemia y grado histológico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica.

Los cambios ultrasonográficos encontrados fueron aumento en la ecogenicidad en 80% y hepatomegalia en 30%, considerando que 20% del censo tuvo en forma conjunta hepatomegalia y aumento de la ecogenicidad. Sólo ecogenicidad aumentada en 60%, hepatomegalia en 10%, 10% fue reportado como normal. El 100% de los pacientes presentó obesidad o sobrepeso, clasificándose con Índice de Masa Corporal menor a 25.9 como normal, de 26 a 26.9 sobrepeso y superior a 27 obesidad, con 80% obeso y 20% con sobrepeso. La fosfatasa alcalina se encontró elevada en 40%, siendo 60% normal, considerándose como niveles normales de fosfatasa alcalina de 50-135.9 y elevada con 136 mg/dL.

Los hallazgos histopatológicos reportados fueron 50% con esteatosis hepática describiéndose como esteatosis de gota gruesa (*Figura 1*) en un porcentaje de tejido mayor del 5% sin datos de infiltrado inflamatorio y 50% con esteatohepatitis hallándose esteatosis de gota gruesa y fina (*Figura 2*), infiltrado inflamatorio periportal (*Figura 3*), infiltrado inflamatorio crónico periportal, degeneración balonoide, glucogenización nuclear y fibrosis perisinusoidal. Dos pacientes se reportaron como esteatosis leve (20%) y tres como esteatosis moderada (30%) siendo en total 50% tipo 1, tres como esteatohepatitis leve (30%) tipo 2, dos esteatohepatitis moderada (20%) tipo 3 y uno esteatohepatitis severa (10%) tipo 4. De acuerdo con la clasificación de Matteoni para enfermedad grasa del hígado no alcohólica (*Cuadro 1, Figuras 4-7*).

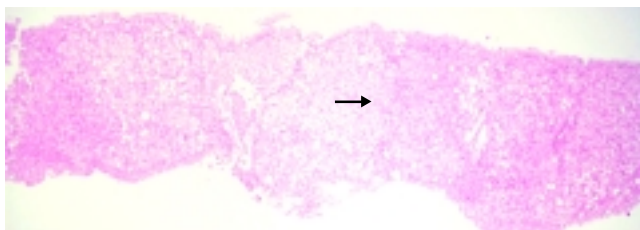


Figura 1. Microfotografía de biopsia hepática por punción en aumento 10x tinción de hematoxilina y eosina que muestra esteatosis de gota gruesa (flecha). Tipo 1 de la clasificación de Matteoni para EGHNA.

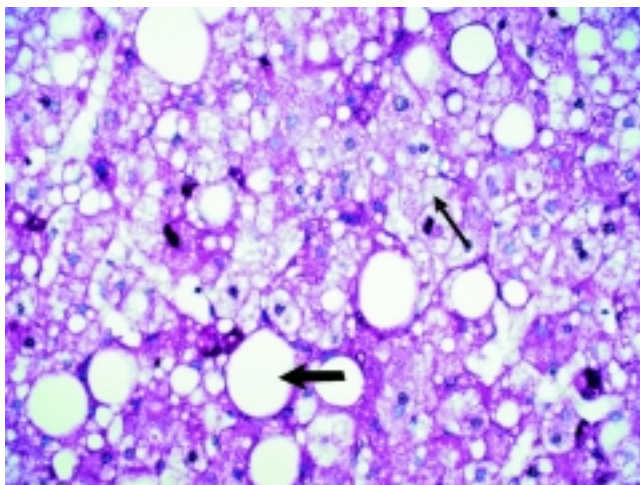


Figura 2. Microfotografía 100 x de biopsia hepática tinción de PAS en donde se muestra esteatosis de gota gruesa (flecha gruesa), esteatosis de gota fina (flecha delgada).

Discusión

La enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EGHNA) considerando esteatosis hepática o esteatohepatitis se presenta en este censo en 100% de los pacientes con diabetes mellitus 2 que acude a Consulta Externa de Gastroenterología referidos por cambios ultrasonográficos reportados como aumento de la ecogenicidad o hepatomegalia y/o transaminasemia desde leve hasta severa, se corrobora que la diabetes mellitus 2 aun en un control metabólico regular o bueno es un factor de riesgo identificable en esta patología, igual a lo reportado en la literatura mundial se encontró que se presenta en forma más frecuente en el género femenino en la 4a y 5a décadas de la vida representando 80% en mujeres y 20% en hombres.

El 100% de los pacientes se asoció con algún grado de sobrepeso u obesidad. En 70% se identificó que presentan un control malo de triglicéridos, sobrepasando 160 mg/dL. El colesterol sérico se encontró en 80% normal y 20% con control malo, identificándose como control malo con colesterol mayor de 200 mg/dL. El 60% de los pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica presenta elevación de alanino amino transaminasa. El 50% presentó elevación

sérica de aspartato amino transaminasa. No existe correlación clínica entre el nivel de control de glucosa y el grado de esteatosis o esteatohepatitis.

En esta muestra de pacientes no existen hallazgos clínicos o de laboratorio que permitan correlación histológica con el grado de la enfermedad grasa del hígado no alcohólica, lo que define que es necesaria la biopsia hepática para establecer el diagnóstico preciso entre esteatosis hepática y esteatohepatitis, así como para poder definir el pro-

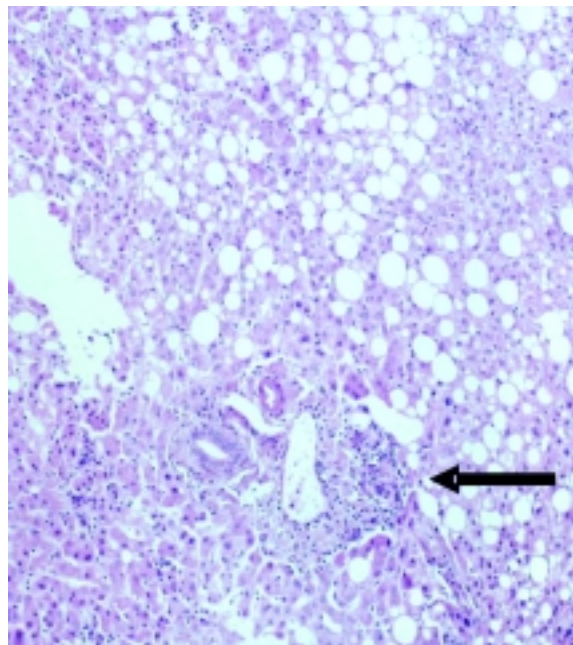


Figura 3. Biopsia hepática tinción hematoxilina y eosina, aumento 40 x que muestra infiltrado inflamatorio mixto moderado periportal (flecha) y esteatosis de gota gruesa, tipo 2 de la clasificación de Matteoni para EGHNA.

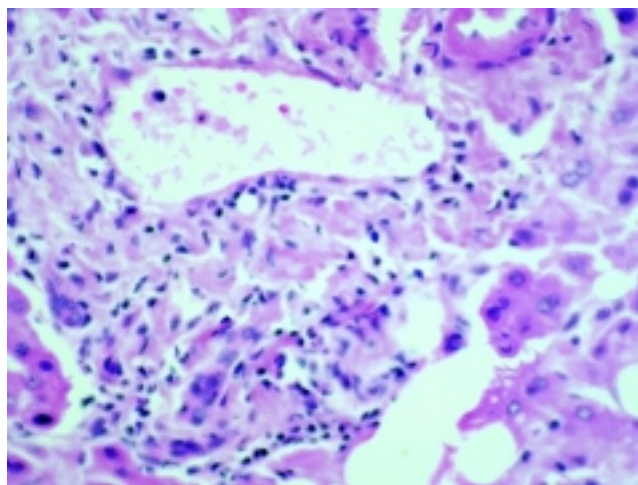


Figura 4. Microfotografía de biopsia hepática aumento 200 x tinción hematoxilina y eosina en donde se muestra infiltrado inflamatorio mixto perilobulillar y esteatosis macrovesicular tipo 2 de Matteoni para EGHNA.

nóstico y la evolución hacia la fibrosis y cirrosis. En conclusión, la esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad crónica y progresiva que debe ser investigada con mayor frecuencia, dados los factores de riesgo presentes en los pacientes, los obesos que sufren alteraciones metabólicas, como DM 2 e hiperlipidemia o los que cursan con datos de hiperinsulinismo o resistencia a la insulina.

Se pueden distinguir dos patrones clínicos e histológicos fundamentales: El que se relaciona con una esteatosis hepática simple no alcohólica y el de quienes padecen esteatohepatitis no alcohólica, en los que se han descartado el factor de alcoholismo y la presencia de marcadores virales negativos.

Existen múltiples factores que favorecen su progresión, entre ellos la obesidad, edad avanzada y factores nutricionales que causan alteraciones celulares y metabólicas intrace-

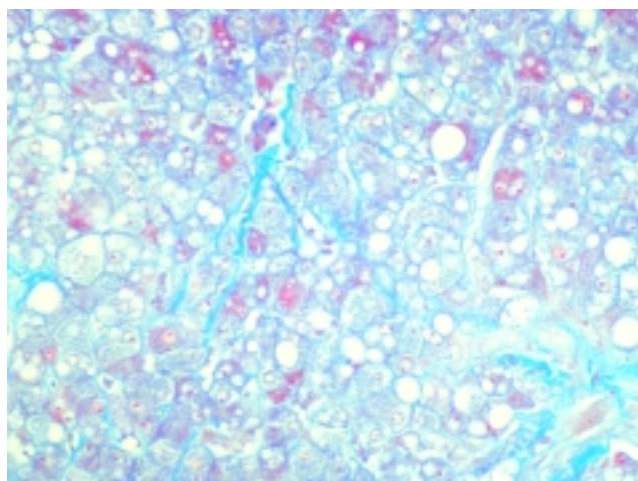


Figura 7. Microfotografía de biopsia hepática 200 X tinción de Masson, con esteatohepatitis tipo 4 de la clasificación de Matteoni para EGHNA que muestra fibrosis perisinusoidal, degeneración balonóide, esteatosis de gota gruesa y fina.

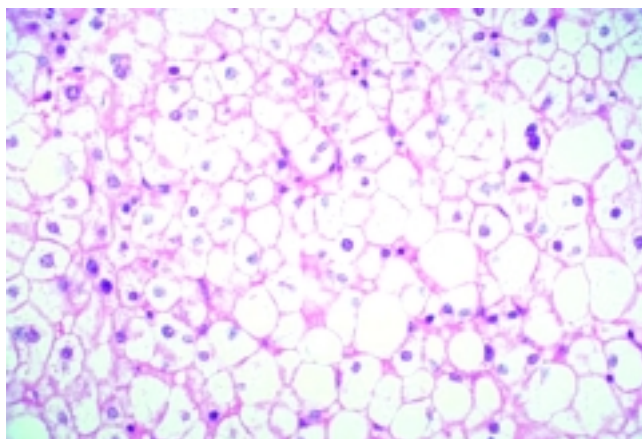


Figura 5. Microfotografía de biopsia hepática aumento 200 x tinción de hematoxilina y eosina en donde se observa degeneración balonóide de los hepatocitos, esteatosis micro y macro vesicular e infiltrado inflamatorio crónico tipo 3 de Matteoni para EGHNA.

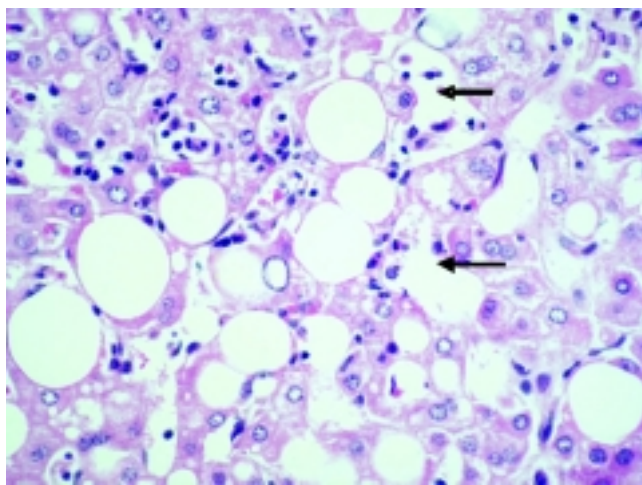


Figura 6. Microfotografía de biopsia hepática 200 x tinción hematoxilina y eosina que muestra esteatohepatitis tipo 3 de la clasificación de Matteoni para EGHNA. Las flechas muestran glicogenización nuclear.

lulares como el mal funcionamiento mitocondrial y el aumento de la peroxidación de los lípidos a cargo de los peroxisomas, lo que aumenta la producción de radicales libres. Por otra parte, la formación de radicales libres favorece dos problemas: mayor peroxidación lipídica y, con ello, la formación de malondialdehído y HNE, los cuales intervienen en la muerte celular, la fibrosis y principalmente el HNE en la quimiotaxis de los neutrófilos. Por otro lado, liberación de citocinas como el TNF- α , estimulación de las células estelares y producción de TGF- β que favorece una mayor producción de colágena.

La acumulación de lípidos en el hepatocito está regulada por la actividad de las enzimas, que modulan su captación, oxidación y exportación; cuando el ingreso aumenta y se inhiben los mecanismos compensatorios o se induce la lipogénesis, sobreviene la esteatosis. La hepatotoxicidad resulta cuando se acumulan los ácidos grasos y el sistema de oxidación falla.

Es importante conocer más acerca de la evolución natural de la EHNA, determinar los principales factores de riesgo en los pacientes, así como los cambios histológicos al momento de su diagnóstico y establecer medidas terapéuticas farmacológicas adecuadas o de intervención, como el trasplante hepático.

Referencias

1. Brunt EM, et al. Nonalcoholic esteatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 2467-74.
2. Santiago TM. Diagnóstico nutricional en el paciente con cirrosis hepática. Hospital Central Militar México D.F. Julio 2003.
3. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
4. Caldwell SH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.

5. Powell EE, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
6. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
7. Poonwala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-92.
8. Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
9. George DK, et al. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-18.
10. Pinto HC, et al. Non-alcoholic steatohepatitis clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients.
11. McCullough AJ, et al. Body composition and hepatic steatosis as precursors for fibrotic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1328-30.
12. Day CP. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
13. Pessayre D, et al. Mitochondrial steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2001; 21: 57-69.
14. Banjeri MA, et al. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 846-50.
15. Marchesini G, et al. NASH: From liver disease to metabolic disorders and back to clinical Hepatology. *Hepatology* 2002; 35: 497-9.
16. Danie S, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
17. Falck-Ytter, et al. Clinical features and natural history of non alcoholic steatosis syndrome. *Semin Liv Dis* 2001; 21: 17-26.