

Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio

Non alcoholic fatty liver disease. The new millennium pandemic

Luisa Fernanda Santos, MD,¹ Geovanny Hernández, MD,² Adriana Varón Puerta, MD,³ Óscar Beltrán, MD,⁴ Rafael Claudino Botero, MD,⁵ Gilberto Mejía, MD.⁶

¹ Magister en Salud Pública, Magister en Administración de Salud, Sección de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

² Residente de Segundo Año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Rosario, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

³ Internista, Gastroenteróloga y Hepatóloga, Sección de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

⁴ Internista, Gastroenterólogo y Hepatólogo, Sección de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

⁵ Internista, Hepatólogo, Jefe Sección de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

⁶ Cirujano Hepatobiliar y de Trasplante, Jefe Servicio de Trasplante, Departamento de Cirugía, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 16-11-10

Fecha aceptado: 25-11-10

Resumen

La enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica (NAFLD) es la más frecuente en las sociedades desarrolladas, comprometiendo 2-8% de la población general, y en las nuestras está en camino de serlo. Es generalmente asintomática o con síntomas y signos inespecíficos como fatiga, hepatomegalia y dolor, o sensación de peso en el hígado. El diagnóstico se sospecha en presencia de pruebas hepáticas o imágenes diagnósticas anormales. La biopsia hepática es el estándar diagnóstico. Existe una clara relación con la obesidad, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Aproximadamente, 20-25% de los pacientes progresan a cirrosis y sus complicaciones, incluyendo el carcinoma hepatocelular y la necesidad de un trasplante hepático. La corrección de la resistencia a la insulina con modificaciones dietéticas y el aumento de la actividad física es generalmente beneficiosa. La efectividad de los múltiples medicamentos disponibles está por demostrarse.

Palabras clave

Hígado graso, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis criptogénica, carcinoma hepatocelular, obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, cirugía bariátrica, trasplante hepático.

Abstract

Non-alcoholic liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in affluent societies, affecting 2-8% of the general population, and it will be soon in our societies. It is generally asymptomatic or with a no specific picture of fatigue, hepatic pain or discomfort and hepatomegaly. It is suspected in cases with aminotransferase or imaging abnormalities. Liver biopsy is considered the gold standard for diagnosis. There is a close pathogenic relationship with obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance. Approximately 20-25% of the cases progress into cirrhosis with all its complications including hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation. Correction of insulin resistance with dietary measures and physical activity is generally beneficial. The efficacy of the multiple medications available remains to be demonstrated.

Keywords

Fatty liver, steatohepatitis, fibrosis, cryptogenic cirrhosis, hepatocellular carcinoma, obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia, insulin resistance, bariatric surgery, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN E IMPORTANCIA ACTUAL

Desde hace más de tres décadas, se reportó la asociación de la obesidad y la diabetes con la enfermedad hepática (1) (hepatopatía obeso-diabética), y fueron Ludwig y colabo-

radores (2) quienes en 1980 describieron a una serie de pacientes sin historia significativa de ingesta alcohólica, que presentaban cambios histopatológicos indistinguibles de la enfermedad hepática alcohólica. Dicho grupo acuñó el término “non alcoholic steatohepatitis” (NASH), que

desde entonces ha sido reconocida globalmente como una de las enfermedades hepáticas más frecuentes a nivel mundial (3) y se ha identificado su potencial de progresión a la cirrosis (4), insuficiencia hepática (5) y carcinoma hepatocelular (6, 7). En Colombia, su verdadera importancia se desconoce, pero es una causa en aumento de consulta general, cirrosis y trasplante hepático.

Su clara asociación con el síndrome metabólico (síndrome X) en cerca de 80% de los pacientes, ha permitido establecer su relación fisiopatogénica con la resistencia a la insulina (8, 9), la obesidad, la hipertrigliceridemia y los hábitos de vida occidental (10).

Para poder incluir todo el espectro clínico manifiesto (hígado graso, esteatohepatitis, cirrosis), el término enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)], fue propuesto por Matteoni y cols (4), e incluye cuatro categorías:

- Tipo 1: Esteatosis aislada.
- Tipo 2: Esteatosis más inflamación lobular.
- Tipo 3: Esteatosis, inflamación lobular y balonamiento de los hepatocitos.
- Tipo 4: Esteatosis, balonamiento hepatocitario y cuerpos de Mallory y/o fibrosis.

Estas categorías tienen implicaciones pronósticas ya que los Tipos 1 y 2 permanecen estables, mientras que los 3 y 4 presentan potencial de progresión y peor pronóstico.

Estas entidades representan un espectro clínico e histopatológico de compromiso hepático, que se extiende desde la esteatosis hepática difusa, hasta la esteatohepatitis y la cirrosis hepática (10-30%), en ausencia de alcohol, medicamentos, infecciones o tóxicos (11, 12). Cuando no existe una causa clara diferente al síndrome metabólico se denomina “primaria” o alternativamente “secundaria”, cuando se asocia claramente a una causa (tabla 1).

Tabla 1. Causas secundarias de esteatohepatitis.

Causas secundarias de esteatohepatitis
Hepatitis alcohólica
Medicamentos (tamoxifeno, amiodarona, metotrexate, maleato de perexileno, antirretrovirales).
Toxicidad por cobre (enfermedad de Wilson, cirrosis de la niñez hindú)
Bypass íleo-yeyunal
Pérdida rápida de peso (resección masiva intestinal, caquexia, bulimia, desnutrición)
Exceso nutricional en adultos (nutrición parenteral, glucosa intravenosa)
A-betalipoproteinemia, deficiencia de colina, enfermedad celiaca
Diverticulosis yeyunal (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal)
Síndromes de resistencia a la insulina (lipodistrofias adquiridas y familiares, ovario poliquistico).

La *metamorfosis o infiltración grasa no alcohólica*, se caracteriza por la infiltración de las células hepáticas por los triglicéridos (macrovacuolas) y en menor grado, por los ácidos grasos (microvacuolas), sin inflamación, fibrosis, compromiso de la función hepática o sintomatología significativa (13). En la mayoría de los casos el cuadro permanece estable y en un pequeño porcentaje (< 10%) puede progresar hacia la fibrosis y la cirrosis en un periodo de varias décadas. En sus etapas iniciales, el proceso es claramente reversible al modificarse o interrumpirse la causa primaria (síndrome metabólico). Es debatible si un hígado graso con mínima metamorfosis grasa (< 5,0%) y sin inflamación o fibrosis debe considerarse una enfermedad o si por el contrario es una entidad reversible, benigna, sin ningún potencial patogénico. En contraste, cuando la metamorfosis grasa inicial se asocia a la inflamación, el balonamiento celular y los cuerpos de Mallory, el proceso se denomina *esteatohepatitis no alcohólica*, y aparece un claro potencial de progresión hacia la fibrosis y la cirrosis hepática, con todas sus complicaciones (14).

Como la definición implica descartar la ingesta alcohólica, en esta revisión adoptaremos el límite de 140 g/semana (idealmente ≤ 20 g/día para hombres y ≤ 10 g/día para mujeres).

De todas maneras es aconsejable restringir perentoriamente la ingesta alcohólica por sus claros efectos adversos relacionados con el NAFLD y para facilitar la interpretación de las enzimas hepáticas.

El tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, con las modificaciones dietéticas y el aumento de la actividad física parece ser beneficioso en la mayoría de los pacientes (14), incluyendo a aquellos en etapas más avanzadas de la enfermedad, en quienes la terapia medicamentosa (15) y la cirugía bariátrica (16) debería incluirse para controlar el proceso de fibrosis y progresión hacia la enfermedad hepática crónica. Sin embargo, a pesar de la explosión de estudios clínicos y la introducción de múltiples medicamentos dirigidos a controlar la injuria hepática y la resistencia a la insulina, aún no ha sido demostrado el impacto de todas estas modalidades terapéuticas en la historia natural de la enfermedad (17).

Su importancia radica en que con el aumento de la longevidad de la población general, el mejor control de las hepatitis virales B y C, la globalización de la economía y los hábitos de vida, se ha convertido en una de las primeras causas de enfermedad hepática crónica generando altísimos costos y morbi-mortalidad. Se ha demostrado su recurrencia postrasplante (18) y su clara relación con la enfermedad cardiovascular (13).

Su coexistencia con otras enfermedades hepáticas como las hepatitis B y C dificulta el diagnóstico y modifica la historia natural de estas (19, 20). Adicionalmente, es muy preocupante, su presencia en la población infantil (21).

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del NAFLD se encuentra en etapa de desarrollo ya que es una enfermedad de reciente descripción, que en etapas iniciales es totalmente asintomática y de difícil diagnóstico. No conocemos su verdadera incidencia y los estudios de prevalencia se han basado en marcadores indirectos de la enfermedad como la elevación de las aminotransferasas o las imágenes que tienen baja sensibilidad y especificidad diagnóstica (22). Asimismo, no se ha obtenido un consenso sobre la dosis mínima de alcohol o los cambios histopatológicos necesarios para establecer un diagnóstico. Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas y después de aceptar que es muy difícil investigar adecuadamente una enfermedad cuyo diagnóstico tiene como "gold standard" la biopsia hepática, el NAFLD representa la enfermedad hepática más frecuente en el mundo (23), cuya prevalencia está en aumento dada su relación con la epidemia mundial de obesidad y diabetes tipo 2 (24). El NAFLD ha sido reportado en las siguientes regiones: Norte América (25), Australia (26), Japón (27), India (28), Oriente Medio (29), Sur América (30), Europa Norte (31) y Sur (32), Nueva Zelanda (32) y el Sureste asiático (33). Los estudios más importantes de prevalencia del NAFLD se observan en la tabla 2 e incluyen en general dos grupos poblacionales diferentes. El primero pertenece a grupos de población altamente seleccionada: pacientes remitidos para biopsia hepática por cambios imagenológicos o aminotransferasa crónicamente elevadas, pacientes que murieron en accidentes automovilísticos o de aviación, pacientes evaluados para trasplante hepático, pacientes llevados a autopsia por muerte de diversas causas y pacientes con obesidad mórbida seleccionados para cirugía bariátrica. El segundo grupo consiste en grandes grupos de población general con diagnóstico de NAFLD por imágenes diagnósticas o pruebas bioquímicas hepáticas anormales que en general reflejan de forma más apropiada la prevalencia del NAFLD en la población general, en comparación al primer grupo altamente seleccionado y menos representativo, pero que tiene la ventaja de que el diagnóstico es establecido histológicamente, y permite establecer la etapa y la severidad de la enfermedad.

De estos estudios vale la pena resaltar el estudio NHANES III realizado en los Estados Unidos entre 1988 y 1994 por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) que incluyó más de 12.000 adultos de la población general americana (23). En dicho estudio se hizo el diagnóstico de NAFLD cuando la ALT, AST o GGTP se encontraron elevadas en ausencia de cualquier otra causa de enfermedad hepática. Se encontró una prevalencia del 3-23% claramente relacionada con un índice de masa corporal [Body Mass Index (BMI)] elevado. Adicionalmente se observó una relación con el grupo étnico de la población estudiada en la cual el NAFLD es más frecuente en los pacientes hispanos (45%), seguidos

por los caucásicos (33%), siendo los afro-americanos (24%) el grupo que menos se asoció con el diagnóstico.

Tabla 2. Prevalencia de NAFLD y NASH.

Población de estudio	Prevalencia n (%)
Consulta de hepatología	
Santos LF y cols (40)	
Hispanos	(50)
Afro-americanos	(26)
Caucásicos	(24)
Biopsia hepática	
Nonomara y cols (41)	(1,2)
Propst y cols (42)	15(4,8)
Hulcrantz y cols (31)	54
Skelly y cols (43)	66(34)
Daniel y cols (44)	84
Mathieson y cols (45)	42
Ratziu y cols (46)	79(49)
TAC	
El-Hassan y cols (29)	10
Análisis postmortem	
<i>Muertes al azar</i>	
Hilden y cols (47)	24
Ground (48)	16(2,1)
<i>Muertes hospitalarias</i>	
Wanless & Lenz (11)	
Delgados	3
Obesos	19
Pacientes quirúrgicos	
<i>Adultos donantes vivos de hígado</i>	
Marcus y cols (49)	20
<i>Cirugía bariátrica</i>	
Marceau y cols (50)	86(14)
Del Gaudio y cols (51)	78(21)
Luyek y cols (52)	74
Dixon y cols (53)	71(25)
Klain y cols (54)	
Silverman y cols (55)	56(29)
	78(21)
Tamizaje población general	
<i>Ultrasonido</i>	
Ruales & Gómez (57)	(40)
Nomura y cols (27)	23
Leonardo y cols (57)	22
<i>Bellentani y cols (34, 35)</i>	
Delgados	16
Obesos	76
<i>Enzimas hepáticas</i>	
Patt y cols (58)	14-21
NHANES III (23)	(3-23)
Clark y cols (59)	23
Clark y cols (60)	23
Ruhl & Everhart (61)	3
Delgados	1
Obesos	6

Los números entre paréntesis en la primera columna indican el número de la referencia citada. Los números entre paréntesis en la segunda columna indican el porcentaje de pacientes con histología hepática compatible con NASH en estudios que diferenciaban NASH de formas menos severas de NAFLD. Con permiso de McCullough AJ (10).

El segundo estudio se realizó en el norte de Italia (estudio Dionysos) entre 1990-92 en casi 7.000 pacientes a quienes se les realizó una ecografía para detectar hígado graso, el cual estuvo presente en 16% de las personas delgadas y 76% de las obesas (34, 35).

Pudo demostrarse, en personas de peso normal, que la ingesta de más de 30 g diarios de alcohol aumentaba la prevalencia de esteatosis al 46% y hasta el 95% en tomadores obesos.

La clara relación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico ha generado el concepto de que esta relación debe existir en todas las poblaciones estudiadas; sin embargo, observaciones recientes en poblaciones del Lejano Oriente (36) y Sur América muestran claramente que la obesidad central y la resistencia a la insulina parecen ser más importantes que la obesidad y el síndrome metabólico y sugieren que las medidas antropométricas apropiadas en el Occidente pueden no serlo en otras áreas del planeta en donde existen casos de NAFLD con índice de masa corporal normal.

Para poder sospechar el diagnóstico es conveniente medir y tener en cuenta los datos antropométricos establecidos por la Organización mundial de la Salud (37) y el Instituto Internacional de Diabetes (38, 39) para definir el sobrepeso y la obesidad en la población de raza blanca: Sobrepeso: BMI (índice de masa corporal) ≥ 25 kg/m²; Obesidad: BMI ≥ 30 kg/m²; Obesidad central: perímetro abdominal [Waist Circumference (WC)] en hombres > 102 cm y en mujeres > 88 cm o relación abdomen:caderas [Waist:Hip (W:H ratio)] $> 0,90$ en hombres y $> 0,85$ en mujeres. En presencia de otros grupos étnicos, es recomendable consultar las medidas antropométricas establecidas para ellos (38).

La prevalencia actual del NAFLD en los países estudiados fluctúa entre 1-24% en individuos con peso normal y de 6-86% en obesos. Si asumimos que 23% de la población general es obesa, la prevalencia global de NAFLD es del 17-33%. La prevalencia del NASH es más difícil de estimar porque no hay estudios de biopsia hepática en la población general. Si aceptamos que de una tercera parte a la mitad de los pacientes con NAFLD tienen NASH, la prevalencia de este estaría entre 5,7-17%.

Finalmente, si aceptamos que la causa más frecuente de la cirrosis criptogénica con todas sus complicaciones incluyendo la insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular es el NASH, y que 20% de los casos de NASH evolucionarán a la cirrosis en un período de 5-7 años, entenderemos mejor su historia natural. Como veremos en otra parte de esta revisión, el NAFLD/NASH se convertirá en el año 2020 en una de las primeras causas de trasplante hepático en el mundo, con el agravante de que no termina ahí, ya que la recurrencia pos trasplante es la regla, requiriendo mucho

tiempo y recursos para controlarlo y evitar el daño progresivo del injerto.

FACTORES DE RIESGO

Síndrome metabólico

Es bueno también definir aquí el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, de fundamental relación etiopatogénica y que implica los siguientes 6 componentes: hipertensión arterial, obesidad central, glicemia alta en ayunas, triglicéridos elevados, lipoproteína de alta densidad baja y microalbuminuria. Se acepta actualmente que 3 factores positivos son suficientes para establecer el diagnóstico y que el NAFLD es el componente hepático del síndrome (62). En un reciente estudio realizado en obesos, el riesgo de hígado graso aumentó en forma exponencial con cada componente adicional del síndrome metabólico, y su presencia aumenta la posibilidad de NASH más que de esteatosis (62).

Obesidad

Aunque el NAFLD y su forma más severa NASH puede presentarse en pacientes no obesos, la mayoría de los casos de NAFLD ocurre en personas obesas o con sobrepeso. Algunos estudios han mostrado que la prevalencia media de obesidad en pacientes con NAFLD fluctúa entre 57-93% (2, 4, 32, 63), y casi todos los niños con NAFLD son obesos (64). La alta prevalencia de la obesidad en los casos de NAFLD puede explicarse por su asociación con el hígado graso (65).

El aumento del contenido de grasa corporal tiene gran importancia en la actualidad ya que el adiposo es considerado en este momento como un tejido endocrino con capacidad de secreción de sustancias con potencial tóxico tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), la resistina, la leptina y los ácidos grasos, que pueden inducir resistencia a la insulina (66-69). La reciente descripción de niveles bajos de adiponectina y la resistencia a la insulina, parece ser de gran importancia en la patogénesis del NAFLD (70). Si bien es cierto que el contenido de grasa corporal es esencial en el entendimiento de la fisiopatología del NAFLD, parece ser más importante su distribución corporal, y se ha podido demostrar que la obesidad central que favorece a la grasa visceral es un buen predictor del hígado graso (71), la hiperinsulinemia (72) y la resistencia a esta (72).

Diabetes tipo 2

Otro de los factores de riesgo claramente identificados para el desarrollo del NAFLD, es la presencia de diabetes melli-

tus, especialmente la tipo 2 se ha relacionado claramente con la aparición de fibrosis (4, 11) y progresión a la cirrosis.

Un reciente estudio ha establecido que en pacientes con NAFLD la presencia de diabetes tipo 2 es un predictor independiente de cirrosis y todas sus complicaciones (73), y es más común en pacientes con NASH.

Predictores de progresión a la fibrosis avanzada

Teniendo en cuenta que dos terceras partes de los pacientes con NAFLD permanecen estables sin progresión hacia la cirrosis, y cerca de una tercera parte evoluciona hacia la enfermedad hepática crónica avanzada, los investigadores han identificado factores asociados al desarrollo de fibrosis avanzada incluyendo: NASH histológico, diabetes (4), edad > 45-50 años (74), hipertensión arterial (53), relación AST:ALT > 1 (74), triglicéridos elevados (46), niveles de ALT (46), hierro hepático (75) e índice de resistencia a la insulina (75).

HISTORIA NATURAL

De acuerdo a los estudios de Matteoni (4) y cols, y como mencionamos previamente, NAFLD representa un espectro de entidades que se inicia con esteatosis solamente: (tipo 1) y esteatosis más inflamación: (tipo 2), o con esteatosis, inflamación lobular e injuria hepatocitaria (degeneración balonizante): (tipo 3) y esteatosis, degeneración balonizante con o sin cuerpos de Mallory y/o fibrosis: (tipo 4). La evolución de un grado a otro no es necesariamente ascendente ya que no existe una diferencia en edad entre los pacientes tipo 1 y 2 (estables) y los del tipo 3 y 4 (progresivos) que actualmente se agrupan como NASH, sugiriendo que estos grupos no representan estadios diferentes de evolución del proceso, sino entidades independientes. Esto indica que los pacientes de los tipos 1 y 2 son capaces de controlar el proceso y permanecer estables, mientras que los tipos 3 y 4 desarrollan desde el comienzo injuria hepatocitaria y progresión a la cirrosis. Estudios de seguimiento clínico e histopatológico por 5-7 años (76) han mostrado que los grupos estables (1 y 2) se mantienen sin mayores cambios o complicaciones y en menos de 3% hay progresión a la cirrosis. En contraste, 60% de los pacientes de los grupos progresivos (3 y 4) permanece estable, 20% empeora la fibrosis y 20% desarrolla cirrosis con todas sus complicaciones incluyendo el carcinoma hepatocelular. Adicionalmente, se han realizado estudios de seguimiento histológico que indican un riesgo sustancial de progresión cuando la biopsia inicial muestra cambios de tipo 3 y 4 (NASH). Un estudio de gran importancia realizado por Powell y cols (26), siguiendo 13 pacientes por un promedio de 4,5 años, demostró la progresión a la cirrosis cripto-

génica con desaparición de los cambios histológicos típicos del NASH. Así como se han identificado algunos factores de riesgo que predicen progresión (ver antes) es necesario identificar factores de riesgo que permitan predecir la historia natural del proceso en etapas iniciales.

Un hecho frecuente en la práctica es la omisión de complicaciones hepáticas relacionadas con el síndrome metabólico, de tal forma que la encefalopatía se confunde con depresión, el síndrome hepato-pulmonar con problemas pulmonares de la obesidad, el edema de la cirrosis con falla cardíaca, el hiperesplenismo con la PTI, el sangrado varicoso con enfermedad úlcero-péptica y la ascitis cirrótica con la maligna. Asimismo, el tratamiento del síndrome metabólico con inhibidores de la ECA, la aspirina y otros antitrombóticos empeoran la retención de líquidos y afectan de forma adversa la coagulación ya comprometida.

En relación a la mortalidad del NAFLD en pacientes con diabetes tipo 2 u obesidad, se ha encontrado que la mortalidad cardiovascular enmascara la mortalidad por causas hepáticas (77, 78), de forma que a pesar de que la cirrosis es una causa frecuente de muerte, 19% murieron de eventos cardíacos, 16% cerebrovasculares, 13% renales y 6% hepáticas. Finalmente, Ayata y cols (79) demostraron, estudiando los explantes hepáticos, que la cirrosis criptogénica está relacionada con el NASH en 30-70% de los casos y esto ha podido explicarse también haciendo un cuidadoso seguimiento retrospectivo de los pacientes con NAFLD, en quienes la obesidad y el síndrome metabólico son mucho más frecuentes que en otros tipos de cirrosis, y estuvieron presentes previamente por largo tiempo para luego desaparecer o minimizarse bajo la influencia de la pérdida de grasa corporal relacionada con el tratamiento o el desarrollo de la cirrosis. Asimismo es frecuente encontrar antecedentes familiares de cirrosis de causa desconocida, obesidad y síndrome metabólico.

Se especula que la razón por la cual desaparecen los cambios histopatológicos típicos con la progresión hacia la cirrosis, se debe a la disminución del flujo sanguíneo en los nódulos cirróticos como consecuencia de puentes portosistémicos (80) y la capilarización del sinusoides que afecta significativamente el flujo de las lipoproteínas hacia el hígado. El pronóstico de la cirrosis en el obeso es mucho peor que el del NASH y se asemeja al de la hepatitis C, en parte por la mayor edad de los pacientes y la extinción del parenquima que se observa en cirrosis (81). La mayoría de los estudios muestran predominancia del sexo femenino en los casos de cirrosis criptogénica. Finalmente se ha demostrado la relación entre el NAFLD y el carcinoma hepatocelular y su predilección por el sexo masculino (82) y el aumento de la transformación maligna en pacientes obesos con hepatitis alcohólica y NASH (83).

PATOGÉNESIS

Como se mencionó anteriormente, el NAFLD se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina (RI) y se asocia con las otras expresiones clínicas del síndrome como la obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial (84).

El mecanismo subyacente del desarrollo de esteatosis y su progresión a esteatohepatitis, no se ha entendido completamente y probablemente, depende de la presencia de muchos factores en el contexto de una predisposición genética. En este complejo escenario, la hipótesis de 2 hits o golpes se planteó en 1998: el primer hit induce la acumulación de grasa en el hígado y el segundo hit (daño oxidativo) progresa a hepatitis no alcohólica como se observa en la figura 1 (85). Sin embargo, esta teoría recientemente ha sido modificada, sugiriendo que los mecanismos que producen progresión también inducen esteatosis. El estrés oxidativo, las citoquinas y la flora intestinal producen esteatosis, necroinflamación y fibrosis conjuntamente y no secuencialmente. Los ácidos grasos libres inician la apoptosis en el hepatocito y el estrés endoplásmico lleva a esteatosis, estrés oxidativo y apoptosis. Es decir, existen “varios primeros golpes” que resultan en esteatosis y daño hepatocelular en los individuos susceptibles. La esteatosis debe considerarse como una respuesta temprana, adaptativa al estrés y no como el primer golpe en la progresión de la enfermedad (85, 86).

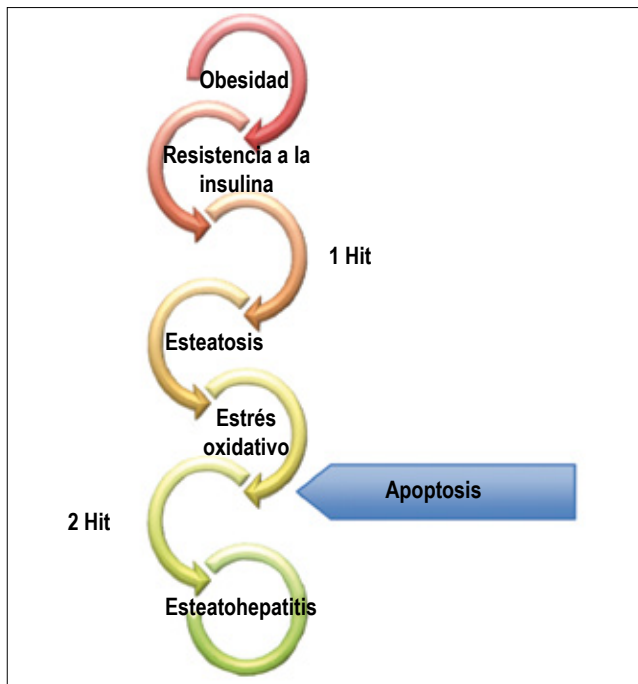


Figura 1. Patogénesis: la hipótesis de 2 hits o golpes. (Archivo personal).

FACTORES RELACIONADOS CON LA PATOGÉNESIS

Predisposición genética

Pese a la alta prevalencia de factores de riesgo para la resistencia a la insulina, únicamente una fracción de individuos desarrolla NAFLD y una minoría de ellos progresa a esteatohepatitis y sus complicaciones. Esto sugiere que la predisposición genética y factores ambientales, juegan un rol muy importante. Hay múltiples genes, no solo relacionados con la acumulación de grasa sino también con otros diferentes mecanismos (oxidación, estrés oxidativo, adipocinas y receptores, citoquinas y receptores, etc.) (87).

Incremento en la producción y/o acumulación de lípidos a nivel hepatocelular

Los mecanismos de patogénesis que llevan a la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos libres en los hepatocitos se puede explicar fácilmente teniendo en cuenta el ciclo normal de los ácidos grasos libres entre el tejido adiposo y el hígado. Es así como la esteatosis es el resultado de cualquier defecto en el proceso del metabolismo de las grasas como se explica a continuación (figura 2) (88):

- Aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres que vienen del tejido adiposo (60-80%).
- Aumento de la lipogénesis (5% en pacientes sanos a 26% en NAFLD).
- Aumento en los ácidos grasos libres provenientes de la dieta 15%.
- Insuficiente beta-oxidación de ácidos grasos libres para generar ATP, asociado a deficiencia de acil coenzima A deshidrogenada (ácido valproico, uso crónico de aspirina, deficiencia de vitamina B5 o consumo de alcohol en exceso).
- Disminución en la síntesis y en la secreción de VLDL (asociado a medicamentos como tetraciclinas y amiodarona).

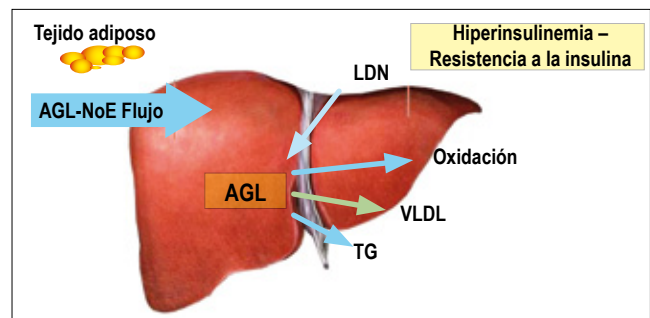


Figura 2. Papel de los ácidos grasos libres en la patogénesis del NAFLD. AGL: Ácidos grasos libres. AGLNoE: ácidos grasos libres no esterificados. LDN: lipogénesis de Novo. TG triglicéridos. VLDL lipoproteínas de muy baja densidad. (Archivo personal).

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina tiene un papel clave en el desarrollo de esteatosis hepática y de la esteatohepatitis. Se define la resistencia a la insulina como una condición en la cual concentraciones mayores de insulina se necesitan para lograr una respuesta metabólica normal o concentraciones normales de insulina fallan en lograr una respuesta metabólica normal. La insulina estimula la captación de glucosa en el tejido periférico (especialmente en el músculo) y suprime su producción en el hígado (89).

El evento inicial es la resistencia a la insulina periférica en el tejido adiposo. En los adipositos la insulina inhibe la lipasa sensible a la hormona, previniendo la lipólisis de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos libres. Al generarse la resistencia a la insulina por un cambio en el receptor de insulina, se disminuye la captación de glucosa por el músculo y en el adiposito, y la supresión de la lipólisis, aumentando la síntesis de triglicéridos. La resistencia a la insulina en el hígado altera la glucogénesis con aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis aumentando la captación de los ácidos grasos libres (90).

Así que la resistencia a la insulina promueve la acumulación de grasa, no solo por un aumento de los ácidos grasos libres en el hígado, sino también por la hiperinsulinemia, estimulando la lipogénesis hepática. Además, promueve la progresión a esteatohepatitis y fibrosis, induciendo estrés oxidativo y estimulando a las células estrelladas a proliferar y secretar matriz extracelular (91).

Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Los ácidos grasos libres son sustratos e inductores de las lipoxigenasas microsomales citocromo p-450, produciendo radicales libres hepatotóxicos. La betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres, como vía oxidativa más importante resulta en un aumento de la formación de radicales libres, daño hepatocelular y fibrosis. La microscopía electrónica mostró en pacientes con esteatohepatitis anomalías estructurales de la mitocondria, que no muestran los pacientes con hígado graso, secundario a aumento en la peroxidación lipídica. Algunos investigadores postulan que en ausencia de los defectos mitocondriales, la resistencia a la insulina únicamente generaría hígado graso no alcohólico (92).

Apoptosis

La apoptosis hepática ha surgido como una vía clave en el daño y muerte celular en los pacientes con esteatohepatitis. Se mide por los niveles de fragmentos de citoqueratina 18 (CK-18), encontrándose normales en los pacientes con

hígado graso, y aumentados en los pacientes con esteatohepatitis y disminuyen después de la cirugía bariátrica. CK-18 es una proteína filamentosa intermedia intrahepática que es clivada por las enzimas caspasas durante la apoptosis y se correlaciona muy bien con inflamación y fibrosis en otras patologías como hepatitis B y C (93, 94).

Interrelación citoquinas /adipocinas

Las adipocitoquinas y las citoquinas son mediadores moleculares involucrados en la fisiopatología de muchas enfermedades. En NAFLD, la adiponectina, la leptina, TNF alfa y la IL-6 son asociadas con obesidad visceral y juegan un rol importante en la modulación de la acción de la insulina y en la cascada inflamatoria (84, 95).

La adiponectina es una hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo, con efectos benéficos sobre el metabolismo de los lípidos aumentando la depuración de los lípidos plasmáticos y la betaoxidación de ácidos grasos en el músculo. Sus niveles son asociados inversamente con severidad de la esteatosis y ejerce un papel protector en la resistencia a la insulina.

La leptina induce defosforilación del receptor de insulina, haciendo a los hepatocitos más resistentes a la insulina. Adicionalmente promueve la inflamación y fibrogénesis. Su nivel está aumentado en los pacientes obesos y con NAFLD.

La resistina es una proteína derivada del adiposito, puede tener un papel importante en la resistencia a la insulina, la sobreexpresión en animales aumenta la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y alteración de la supresión de los ácidos grasos libres.

TNF-alfa y la IL-6 se encuentran elevados en pacientes con resistencia a la insulina, esteatohepatitis y mayor severidad de fibrosis (figura 3).

Otras adipocitoquinas que se investigan por su rol en NAFLD son la proteína del adipocito unida ácidos grasos, apelina (ligandina para el receptor de angiotensina 1) y la vaspina.

Sobrecrecimiento bacteriano

Las bacterias intestinales se asocian con el segundo golpe o hit, por ser potencial fuente de daño oxidativo. En un estudio, el sobrecrecimiento bacteriano se observó aumentado en pacientes con esteatohepatitis comparativamente con pacientes controles (96). En pacientes con esteatohepatitis, se documentó aumento de la producción de etanol respiratorio, incremento del riesgo de daño hepático en obesos después de cirugía bariátrica y mejoría con el uso de metronidazol después de la cirugía sugiriendo que el sobrecrecimiento bacteriano es un factor de riesgo para severidad de

enfermedad hepática en pacientes obesos. Se plantea como teoría, que el sobrecrecimiento bacteriano contribuye a la patogénesis del NAFLD, aumentando la producción endógena de alcohol, acetaldehído y de citoquinas vía exposición a lipopolisacáridos, aunque la evidencia es todavía débil (97).

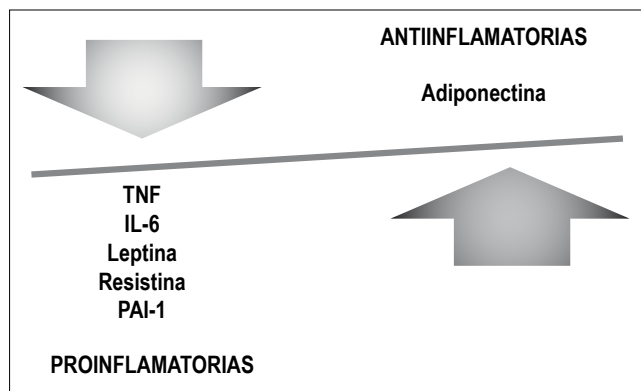


Figura 3. Patogénesis: Adipocinas y citoquinas. (Archivo personal).

Mecanismos en investigación (84)

- Endocannabinoides endógenos y sus receptores CB1-CB2.
- Receptores [Toll-like receptor (TLR-4)]
- Serotonina.
- RBP4 (retinol binding proteína 4) y su relación con la RI.
- Vitamina D3.
- Dehidroepiandrosterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con NAFLD pueden pertenecer a todos los grupos étnicos, aunque hay una clara predilección por la raza blanca y los hispanos en la 4 y 5 décadas de la vida (40, 98). Algunos estudios previos sugerían una predominancia femenina, pero los más recientes muestran predominancia masculina (99). La mayoría de los pacientes presenta una clara asociación con uno de los siguientes factores: Obesidad (40-10%) (100), diabetes mellitus (21-75%) (99), hiperlipidemia (21-83%) (99) e hipertensión (15-68%) (101). Su combinación se asocia con mayor severidad del NAFLD (53). Sin embargo, el NAFLD puede ocurrir en individuos delgados y sin ninguna de las entidades mencionadas, y la mayoría es resistente a la insulina o tiene clara herencia familiar de ella (25). Es una entidad generalmente asintomática y la generalidad de los casos se descubre en forma incidental por la elevación de las aminotransferasas o por otras causas. Algunos pacientes consultan por malestar o sensación de peso en el hipocondrio derecho inducido

por la distensión de la cápsula de Glisson por el exceso de grasa hepática (25). El examen físico es generalmente normal y es raro encontrar los clásicos estigmas de cirrosis. Algunos pacientes de sexo femenino presentan hirsutismo y acné como evidencia de los trastornos endocrinos del síndrome del ovario poliquístico o lipodistrofia. Un hallazgo frecuente es la *acantosis nigricans* claramente relacionada con la resistencia a la insulina, y cerca de 30% de los casos presentan dolor hepático a la palpación profunda (25).

Laboratorio

Las pruebas hepáticas muestran generalmente elevación leve de las aminotransferasas (menos de 4 veces el límite normal), fosfatasa alcalina y GGTP. La ALT es generalmente predominante en las fases iniciales y la relación AST/ALT es < 1 en contraste con la hepatitis alcohólica. La actividad de las aminotransferasas no correlaciona con la severidad de la enfermedad y no es raro encontrar cirróticos con transaminasas normales. La bilirrubina y el tiempo de protrombina solo se afectan en los casos muy avanzados de cirrosis. Puede observarse hiperlipidemia en 21-83% de los casos, la mayoría por hipertrigliceridemia. Como la mayoría tiene diabetes tipo 2, la glicemia y la hemoglobina A_{1c} se encuentran elevadas. La ferritina puede estar elevada en 40-62% pero el hierro hepático es normal. Es común encontrar positividad a bajo título de los anticuerpos anti-nucleares (ANAS) sin que necesariamente exista autoinmunidad. Aunque algunos estudios previos sugirieron mayor frecuencia de mutaciones HFE en estos pacientes, estudios más recientes no lo soportan. Finalmente, no es raro la coexistencia del NAFLD con otras causas de enfermedad hepática como hepatitis virales, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, hemocromatosis o deficiencia de la μ_1 -antitripsina o tumores benignos o malignos. Por esta razón, es necesario descartar completamente estas entidades cuando se estudian los pacientes con NAFLD.

Actualmente se encuentran en estudio las pruebas sanguíneas no invasivas para detectar fibrosis [FibroTest®, BioPredictive, París-France; FibroSURE®, LabCorp, Burlington-USA y el FibroScan®, Echosens, Paris-France] y las que miden la rigidez hepática (elastografía) utilizando ondas de sonido que rebotan en el tejido y son captadas por un transductor que envía la señal a un computador el cual emite una cifra que se correlaciona muy bien con el grado de fibrosis, las cuales parecen ser prometedoras y con posibilidades de reemplazar la biopsia en el futuro. Sin embargo, su limitación radica en que pueden detectar los extremos del espectro (mínima fibrosis vs fibrosis avanzada) y no los intermedios, y la elastografía presenta muchos falsos positivos en los pacientes obesos. Algunos centros las realizan simultáneamente con la biopsia hepática inicial y poste-

riormente hacen el seguimiento solamente con ellas, hecho muy conveniente para el paciente. Hasta que la investigación no las valide se consideran experimentales y no son recomendables en la actualidad.

Imágenes diagnósticas

Los métodos basados en imágenes ofrecen varias ventajas sobre la biopsia y el análisis histopatológico para el diagnóstico de NAFLD. Las imágenes no solo no son invasivas sino que permiten el estudio de otras anomalías hepáticas incluyendo el carcinoma hepatocelular en pacientes de alto riesgo. De estos métodos, el más simple para detección y caracterización de la esteatosis hepática es el ultrasonido o ecografía.

El parénquima del hígado normal tiene una ecotextura homogénea, con ecogenicidad igual o ligeramente superior a la cortical renal normal y a la del bazo. Los vasos intrahepáticos, vena porta y venas hepáticas y el diafragma son fácilmente identificables. La esteatosis hepática produce un aumento en la ecogenicidad o “brillantes” del parénquima hepático en comparación con la corteza renal y el bazo (figura 4). Los grados de esteatosis hepática se determinan como sigue: leve, presenta aumento de la ecogenicidad hepática, con clara definición de las paredes de la vena porta y venas hepáticas; moderada, con aumento de la ecogenicidad y borramiento parcial de las paredes de la porta y venas hepáticas; y severa, con mayor aumento de la ecogenicidad hepática y pérdida de los contornos posteriores hepáticos (102).

A pesar de los beneficios del ultrasonido, fácil acceso a este método, ausencia de radiación ionizante y bajo costo, hay importantes limitaciones tales como campo de estudio limitado, falta de medición cuantitativa, operador y equipo dependiente, pobre sensibilidad para diferenciar esteatosis hepática de fibrosis y cirrosis, lo que constituye un impedimento para el uso generalizado en la evaluación del hígado graso.

El avance en la tecnología de la imagen con tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) ha aumentado sustancialmente la utilización del TAC para estudiar de rutina la enfermedad hepática. Este TAC, sin medio de contraste, es considerado el mejor para la valoración del hígado graso, pues permite medir la atenuación del hígado en Unidades Hounsfield (UH: medida de la atenuación basada en las características físicas de la penetración de los rayos en los tejidos). Con este TAC, el contenido de grasa hepática puede ser evaluado subjetivamente por inspección visual u objetivamente al colocar un ROI y medir los valores de atenuación dentro de esta marca; la medida de las unidades Hounsfield dentro del ROI hepático se compara con la medida del ROI del bazo. El hígado normal tiene una atenuación más alta que la del bazo (figura 5a y 5b). Cuando la atenuación del hígado es inferior a la atenuación del bazo, se puede considerar el diagnóstico de

esteatosis hepática. Varios estudios han confirmado que este método tiene una alta sensibilidad (88-95%) y especificidad (90-99%).

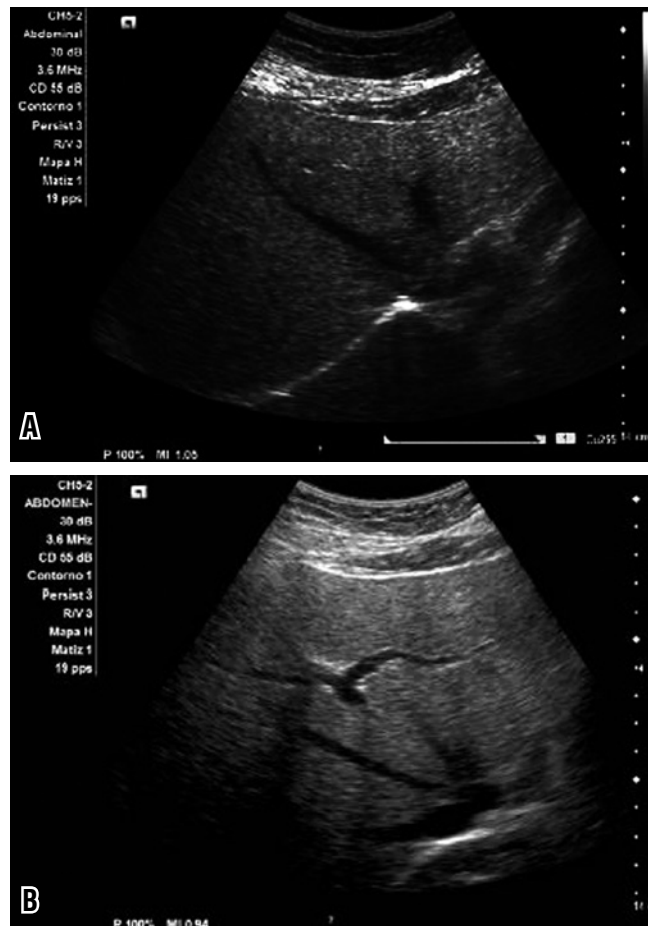


Figura 4. Imágenes de ecografía en dos pacientes diferentes. Se observa aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático por infiltración grasa. (Archivo personal).

Otro avance tecnológico constituye el TAC de energía doble (doble tubo de radiación o doble fila de detectores). Con esta tecnología los valores de atenuación del hígado normal tienen un rango de 60 a 65 UH. La infiltración grasa se diagnostica cuando la atenuación del hígado es menor a 48 UH. Se ha encontrado que la atenuación de 40 UH representa cambios grasos de aproximadamente un 30% (103).

La resonancia magnética es una de las modalidades más sensibles. Se utilizan dos técnicas: el desplazamiento químico y la espectroscopia.

Desplazamiento químico: Normalmente los protones de los átomos de hidrógeno (que son los que se usan en RNM) presentan movimiento como un trompo. Los protones de las moléculas de agua y las de la grasa van a diferentes velocidades. Cuando los protones de hidrógeno del agua y de la

grasa están mirando hacia el mismo lado (fase) no se pierde la señal sino que se suman (figura 6a). Si los protones de agua y grasa están mirando hacia lados contrarios (fuera de fase) su señal se anula (se ve negro) (figura 6b). En el hígado normal no hay suficientes moléculas de grasa para producir ese cambio, entonces en las secuencias fuera de fase el hígado se va a ver igual que las que están en fase. Pero si el hígado tiene grasa ese fenómeno va a ocurrir y el hígado se verá negro, en fuera de fase. La técnica de desplazamiento químico tiene la ventaja de ser técnicamente simple, cubre todo el hígado, es más específica y es ausente de radiación. Tiene la desventaja de no cuantificar la grasa (104).



Figura 5a. En el TAC se observa disminución en el coeficiente de atenuación del parénquima hepático, el coeficiente se mide por medio de las unidades Hounsfield (UH); para poder realizar el diagnóstico de hígado graso la diferencia entre el bazo y el parénquima hepático debe ser mayor a 20 UH. (Archivo personal).

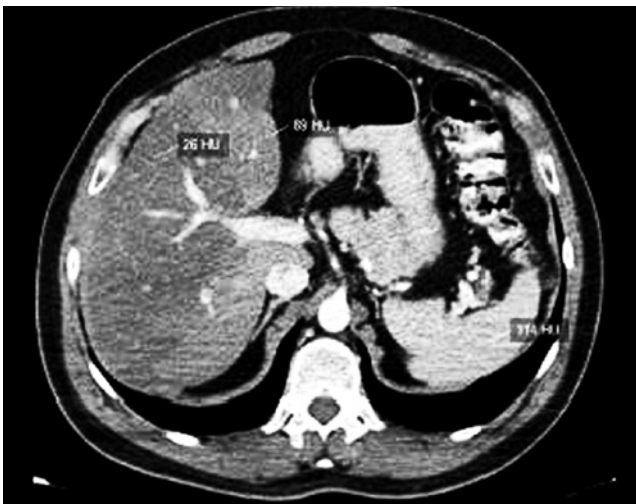


Figura 5b. En el TAC se observa infiltración grasa hepática geográfica, es decir, no todo el parénquima hepático se encuentra comprometido, sino solamente algunas regiones. (Archivo personal).

Espectroscopia: Mira la composición de los órganos y puede cuantificar la grasa presente, incluso pequeñas cantidades en el parénquima hepático. Cuando se realiza este método se obtiene una gráfica que se denomina espectro y tiene varios picos según la composición del tejido examinado. Tiene la ventaja de determinar la concentración absoluta de los lípidos hepáticos y la capacidad de detectar pequeñas cantidades.

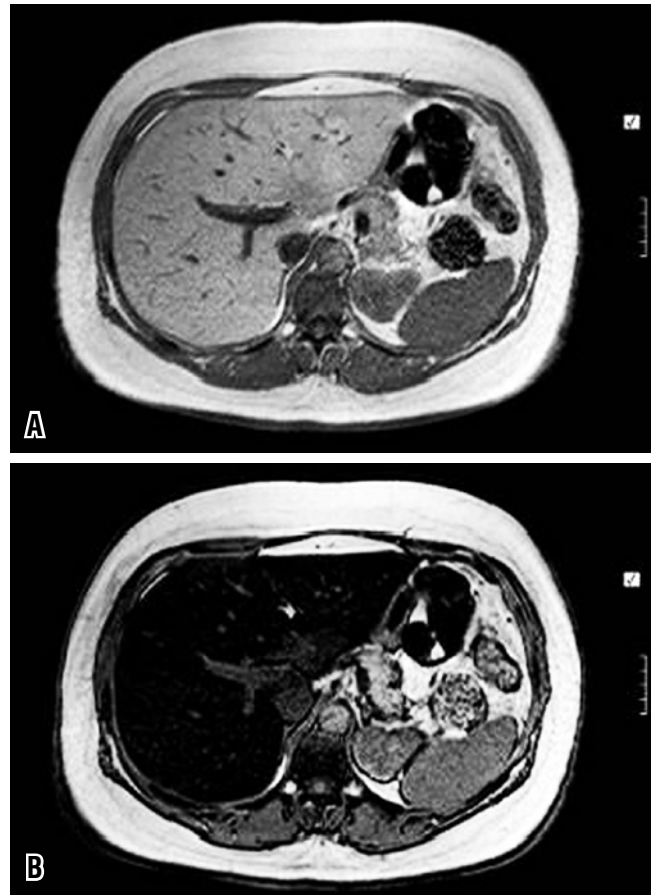


Figura 6. Infiltración grasa en resonancia magnética. Imágenes obtenidas en secuencias llamadas de “desplazamiento químico”. Figura 6a. Normalmente el hígado y el bazo no cambian de intensidad de señal. Figura 6b. Cuando hay infiltración grasa el hígado se ve “negro”, en las imágenes fuera de fase, si se compara con las imágenes en fase. Como punto de comparación se puede usar el bazo. (Archivo personal).

Biopsia hepática

El análisis histopatológico continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico ya que otras pruebas, incluyendo los nuevos métodos de imágenes diagnósticas o los métodos no invasivos como la elastografía o las pruebas sanguíneas para evaluar fibrosis carecen de la habilidad de detectar los estadios de la enfermedad y la presencia de otras enti-

dades concomitantes como la hepatitis C, la enfermedad de Wilson o la deficiencia de la μ_1 -antitripsina. A pesar de estos beneficios la biopsia hepática es un procedimiento invasivo e incómodo para los pacientes y se pueden presentar algunos inconvenientes tales como dolor postbiopsia hasta serias complicaciones como sangrado, perforación de un órgano y muerte. Estudios han reportado que el 0,01% de las biopsias hepáticas son fatales (105).

Así mismo, la posibilidad de un error de muestreo puede generar confusión en el diagnóstico o la severidad de este. Otra razón para cuestionar la utilidad de la biopsia, es la carencia de tratamientos realmente efectivos que puedan alterar el curso de la historia natural de la enfermedad, aunque algunos pacientes cambian sus hábitos después de experimentar la biopsia y conocer el resultado.

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS

Como dijimos inicialmente, el NAFLD representa un espectro de severidad que se extiende entre la metamorfosis grasa del hígado con mínima inflamación, la esteatohepatitis y la cirrosis. Es de utilidad tener el concepto de que los cambios histopatológicos en la esteatohepatitis alcohólica y el NAFLD son indistinguibles; sin embargo, en general la severidad de estos es mucho más pronunciada en la alcohólica y algunos cambios son específicos de esta como la necrosis hialina alcohólica, la colestasis y la proliferación ductular. Es por esto que es el clínico y no el patólogo, quien debe establecer con certeza, basado en toda la información disponible, sobre la real etiología del problema. Discutiremos a continuación los cambios histopatológicos típicos del NAFLD que el clínico actual debe reconocer y discutir sin temores con el patólogo (106).

Esteatosis hepática

Se caracteriza por la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos en los hepatocitos. A la microscopia de luz y con coloraciones de H & E (Hematoxilina y Eosina) se observan principalmente como inclusiones macrovesiculares que desplazan el núcleo celular a la periferia de la célula (figura 7), en menor grado pueden observarse inclusiones de grasa microvesicular que rodean el núcleo.

En etapas iniciales (tipo 1 y 2) se localizan principalmente en la zona 3 del lobulillo hepático, se asocian con mínima inflamación y son completamente reversibles en pocas semanas. La extensión de esteatosis puede estimarse utilizando el sistema recomendado por Brunt y cols que tiene 3 grados (12): Grado 1: glóbulos de grasa en < 33% de los hepatocitos; Grado 2: glóbulos de grasa entre 33-66% de los hepatocitos; Grado 3: glóbulos de grasa en > 66% de los hepatocitos.

Cuando la mayor parte de la esteatosis es de tipo microvesicular debe pensarse en otras causas como la metamorfosis grasa del embarazo, el síndrome de Reye y la toxicidad por ácido valproico o los antirretrovirales. Las biopsias hepáticas procesadas por congelación frecuentemente muestran un exceso de grasa microvesicular que en el caso de un donante hepático no contraindica el procedimiento.

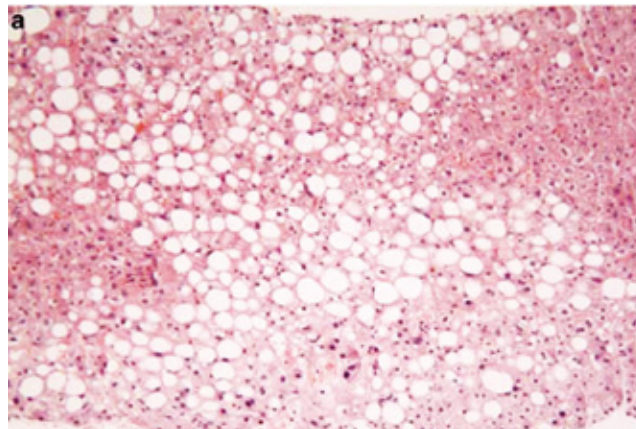


Figura 7. NAFLD: Hígado grasoso (Glóbulos de grasa macrovesicular y microvesicular). Note la ausencia de inflamación y de fibrosis. (Hematoxilina & Eosina, magnificación X 100). Con permiso de Brunt E (109).

Esteatohepatitis

Como lo implica el nombre, significa la presencia de grasa e injuria hepatocitaria, asociadas a inflamación del parénquima hepático de diversa severidad. El tipo de lesión hepatocitaria puede ser en forma de balonamiento (11, 12) caracterizado por aumentar su tamaño por exceso de agua y de un aspecto más pálido que el fondo, considerado reversible, o necrosis o apoptosis hepatocitaria (cuerpos de Mallory) y megamitocondrias consideradas irreversibles (figura 8). La mayoría de los autores considera la presencia de grasa, balonamiento e injuria hepatocitaria como cambios histopatológicos mínimos para establecer el diagnóstico de NASH, el cual evoluciona a la fibrosis avanzada (figura 9) y la cirrosis en 25-30% de los casos.

Fibrosis y cirrosis

Emulando a la hepatitis alcohólica, la fibrosis en el NASH se inicia en la zona 3 (centrolobulillar) y es característicamente pericelular y perivenular en distribución, simulando una malla de gallinero "chicken wire".

En la población pediátrica la fibrosis es característicamente periportal por razones desconocidas. Aunque la fibrosis puede evidenciarse en las coloraciones de H & E, la coloración de tricromo de Masson (van Glisson) o de

Rojo Sirio son esenciales para estimar la severidad de la fibrosis (107). Con el paso del tiempo y la progresión de la enfermedad, la fibrosis se extiende hacia otras regiones del parénquima hepático, con pérdida gradual de la arquitectura normal y su reemplazo por nódulos regenerativos rodeados por bandas de fibrosis (figura 10).

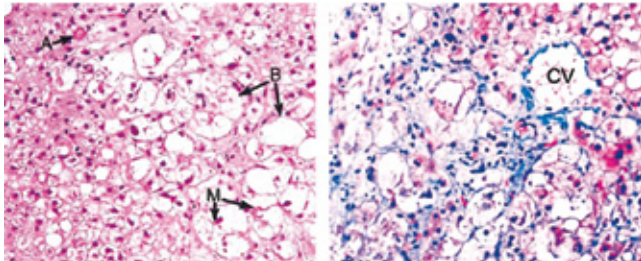


Figura 8. NASH: Flechas A (cuerpo hialino), B (balonamiento hepatocitario), M (cuerpos de Mallory). CV: fibrosis alrededor de la vena central en malla de gallinero “chickenwire”. (Hematoxilina & Eosina, magnificación X 100 y Tricromo de Masson, magnificación X 100). Con permiso de Neuschwander-Tetri BA (110).

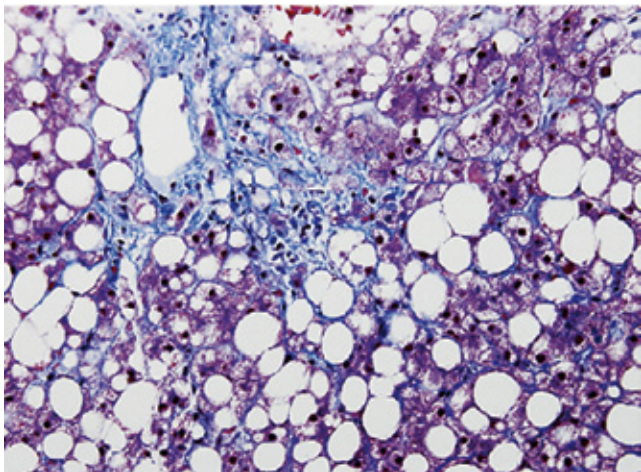


Figura 9. Esteatohepatitis no alcohólica (NASH): Note la combinación de infiltración grasa, inflamación y fibrosis pericentral y pericelular. (Tricromo de Masson, Magnificación X 100). Con permiso de Law K (111).

Una vez se ha establecido la cirrosis, por razones aún desconocidas, desaparecen los rasgos histopatológicos característicos del NAFLD imposibilitando su diagnóstico específico. Como hace 30 años no se conocía su relación con el NAFLD se propuso el término de cirrosis criptogénica que hoy en día ha sido reemplazado por el más apropiado de cirrosis asociada al NASH. Con el propósito de evaluar la severidad de la inflamación y la fibrosis, y poder realizar estudios terapéuticos multicéntricos, Brunt y cols (12) y más recientemente un grupo de patólogos expertos (108) propusieron las clasificaciones que todo patólogo

actualizado debe utilizar al estudiar y reportar los casos de NAFLD (tablas 3 y 4).

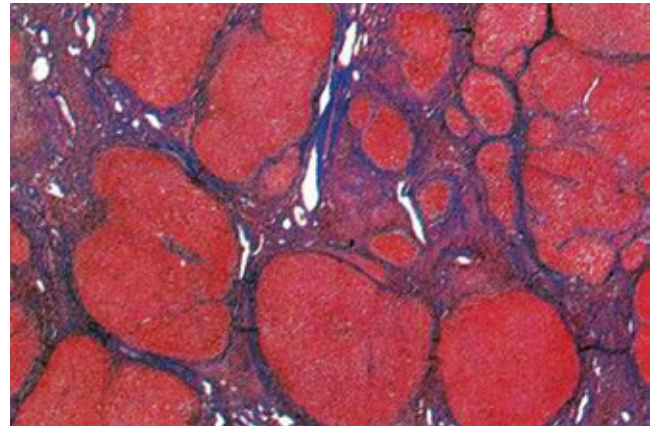


Figura 10. NAFLD: Cirrosis. Note la ausencia de los cambios histopatológicos típicos de NASH y la presencia de nódulos regenerativos rodeados por tabiques de fibrosis. (Tricromo de Masson, magnificación X 100). (Archivo personal).

Tabla 3. Graduación de la actividad necroinflamatoria.

Grado	Balonamiento	Inflamación lobular	Inflamación portal
Grado 1 (Leve)	Ocasional en zona 3	Polimorfonucleares y mononucleares Leve y difusa	Ausente o leve
Grado 2 (Moderado)	Obvios en zona 3	Polimorfonucleares asociados a balonamiento +/- mononucleares	Ausente, leve o moderada
Grado 3 (Severo)	Marcado en zona 3	Polimorfonucleares concentrados en las áreas de balonamiento. Mayor inflamación que en grado 2	Leve o moderada pero no severa

Con permiso de Brunt (106).

Tabla 4. Graduación de la fibrosis.

Estadio 1	Fibrosis pericelular en zona 3 (focal o extensa)
Estadio 2	Fibrosis pericelular en zona 3 (focal o extensa) más fibrosis portal (focal o extensa)
Estadio 3	Fibrosis en puente (focal o extensa)
Estadio 4	Cirrosis, +/- fibrosis pericelular residual

Con permiso de Brunt EM (106).

Manejo actual y perspectivas terapéuticas

Objetivos del tratamiento (112-114)

1. Corregir la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.

2. Reducir la masa grasa en particular la obesidad visceral.
3. Prevenir o revertir el daño hepatocelular inducido por la lipotoxicidad.

Medidas no farmacológicas

Pérdida de peso

- No se ha establecido la mínima pérdida de peso estimada para mejorar la esteatohepatitis.
- Una pérdida del 5-10% del peso puede normalizar las aminotransferasas.
- Una pérdida del 9% mejora la esteatosis, aunque no la fibrosis.
- Por consenso, se recomienda como objetivo válido en pacientes con sobrepeso y obesidad leve una pérdida de peso del 7% (115).

Medidas dietéticas (112, 116)

- No se ha establecido la dieta óptima para perder peso. En un estudio reciente, comparando 4 tipos de dietas, se demostró que independiente de los macronutrientes, las dietas son benéficas siempre que exista adherencia. Únicamente un 15% de los pacientes pierde más de 10 kg, la adherencia disminuye después de los primeros meses y la mayoría recupera el peso perdido (117).
- Los nutrientes que empeoran el NAFLD son: High fructose corn syrup o jarabe de maíz (fructosa y glucosa), bebidas no dietéticas o carbonatadas, grasas trans (aceite vegetal hidrogenado como la mayoría de los alimentos enlatados) (118).
- Los nutrientes recomendados son carbohidratos con índice glucémico bajo y altos en fibra (frutas, vegetales, legumbres y granos). Favorecer la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, (MUFAs, como el aceite de oliva) en lugar de los ácidos grasos saturados (carnes, grasas y lácteos) y aumentar la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, como el aceite de pescado y nueces).
- No hay evidencia de que la abstinencia de alcohol sea benéfico para los pacientes con NAFLD. Algunos estudios sugieren que un vaso de vino ejerce efectos protectores sobre la RI (119).

Ejercicio (120)

- En pacientes con NAFLD, solo un 20-33% de los pacientes realizan actividades físicas según las recomendaciones actuales.
- La recomendación por consenso de varias Sociedades, derivadas de los estudios de prevención en diabetes es 150 minutos por semana de actividad moderada (caminar rápido) agregando 75 minutos por semana (correr)

y actividades de fortalecimiento muscular (anaeróbicos) 2 veces por semana (121).

- Aunque las recomendaciones deben ser individualizadas, debe estimularse al paciente a realizar cualquier actividad física, así sea limitada, porque siempre será benéfica cuando se compara con el sedentarismo absoluto.
- Cuatro semanas de ejercicio aeróbico disminuyen la grasa hepática y la obesidad visceral aun sin cambios en el peso o modificaciones en la dieta. Ejercicios por más de 3 meses mejoran el rendimiento cardiorrespiratorio, la resistencia a la insulina y las enzimas hepáticas independientemente de la pérdida de peso.

Cirugía bariátrica

La cirugía puede ser útil en pacientes con BMI mayor de 40 o con BMI de 35 con enfermedades asociadas. La pérdida de peso (34 +/- 17 kg) mejora el síndrome metabólico y en un 82% la esteatohepatitis. Otros efectos beneficios incluyen mejoría de la apnea del sueño, depresión, infertilidad y calidad de vida. Un metanálisis reciente mostró mejoría de la histología hepática después de la cirugía bariátrica (Gastro-yeyunostomía Y-Roux y la banda gástrica), aunque una revisión sistemática de la colaboración Cochrane concluye que, dada la ausencia de estudios aleatorizados controlados sobre beneficios y riesgos de la cirugía bariátrica, no la recomienda como una opción para los pacientes con NAFLD (122-124).

La EASL recomienda sistemáticamente en una publicación reciente, durante la cirugía bariátrica, realizar biopsia hepática en todos los pacientes, dado que el daño hepático es asintomático aun con avanzada fibrosis o cirrosis (112).

Terapia farmacológica de enfermedades asociadas (112, 125)

- **Esteatosis.** La terapia farmacológica no se recomienda para NAFLD. El esfuerzo debe dirigirse a prevenir las complicaciones extrahepáticas de la esteatosis y del síndrome metabólico, especialmente el riesgo cardiovascular. Se recomienda monitoreo clínico anual y seguimiento con aminotransferasas y marcadores de resistencia a la insulina (HOMA). Si hay elevación inexplicable de las aminotransferasas y/o empeoramiento de los factores metabólicos, se justificaría una biopsia hepática, por lo menos 5 años después de una biopsia inicial.
- **Esteatohepatitis.** El objetivo de la terapia es evitar la progresión de la fibrosis a cirrosis. Fibrosis estadio 0 a 1 no requiere terapia farmacológica. La terapia específica centrada en el hígado se recomienda en pacientes con

esteatohepatitis y fibrosis intermedia (estadio 2), actividad histológica aumentada y factores de riesgo para fibrosis (edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión arterial y resistencia a la insulina), estadio 3 de fibrosis y probablemente cirrosis. En pacientes con estadio 2 ó 3 de la enfermedad, hasta que los métodos no invasivos estén completamente validados podría repetirse la biopsia hepática para evaluar progresión a cirrosis. En estos pacientes, se recomienda seguimiento para la aparición de várices esofágicas y hepatocarcinoma.

Terapia farmacológica centrada en el hígado (112, 113)

No hay terapias farmacológicas aprobadas en el momento para la esteatohepatitis. Las que se encuentran disponibles son consideradas de uso experimental en esta patología.

Sensibilizadores de insulina. Metformina y tiazolidionas (TZD): 80% de los pacientes con esteatohepatitis tiene características del síndrome metabólico y resistencia a la insulina, por tanto, tiene plausibilidad biológica tratar la resistencia a la insulina.

La metformina y la TZD se asocian con normalización de las aminotransferasas en un 50% de los casos, disminuyen la esteatosis (evaluada por ultrasonografía y MR espectroscopia), y mejoran parcialmente la necroinflamación pero no la fibrosis después de 1 año de tratamiento. No se aumenta su efecto con tratamientos más prolongados y al suspenderlo, la histología y el nivel de aminotransferasas regresan a su estado inicial. Por sus efectos cardiovasculares, la rosiglitazona fue retirada del mercado recientemente.

Hipolipemiantes. Fibratos, estatinas y omega 3 mejoran los niveles de aminotransferasas, pero sin ventajas sobre los cambios en el estilo de vida. El fenofibrato, por su actividad PPAR- γ (receptores activadores del proliferador de peroxisomas) resulta promisorio en pacientes con NAFLD, aunque no ha sido evaluado en estudios aleatorizados.

Antihipertensivos. Sus efectos sobre la enfermedad hepática son inciertos. Un estudio piloto con losartán mostró moderados efectos sobre la histología hepática. Se recomienda únicamente en pacientes con NAFLD e hipertensión arterial.

Antioxidantes. El estrés oxidativo juega un rol importante en la teoría del segundo golpe o hit, por tanto el uso de antioxidantes en NAFLD es racional. Un estudio reciente, controlado y aleatorizado del NASH Clinical Research Network comparando pioglitazona, placebo y vitamina E mostró mejoría de la esteatohepatitis sin aumento de la fibrosis en los pacientes que recibieron por 2 años vitamina E 800 UI diarias.

Otros antioxidantes como la betaína N-acetilcisteína no han mostrado resultados convincentes.

Agentes citoprotectores. Por los efectos hepatoprotectores del ácido ursodesoxicólico, se han publicado varios estudios con dosis elevadas y en combinación con vitamina E, pero los resultados son contradictorios.

Medicamentos anorexígenos. El orlistat y la sibutramina no han mostrado un efecto benéfico sobre la histología hepática, aunque podrían aumentar los efectos de la terapia de comportamiento. Recientemente, la sibutramina fue retirada del mercado por sus efectos cardiovasculares y el orlistat se ha asociado en casos aislados con falla hepática fulminante.

Agentes nuevos. Estudios en desarrollo con pentoxifilina (inhibidor TNF alfa), inhibidores de la caspasa, análogos de la incretina (exenatide y sitagliptina), sulfonilureas de segunda generación (repaglinide y nateglinide), podrían en un futuro ser opciones para los pacientes con NAFLD.

En conclusión, a pesar de una década de investigación y estudios clínicos, ninguna intervención farmacológica ha mostrado un efecto incuestionable en el manejo del NAFLD y esteatohepatitis. Sigue siendo fundamental en el abordaje el cambio en el estilo vida y la posibilidad de la cirugía bariátrica en los pacientes con obesidad extrema. En pacientes con esteatohepatitis, con la información disponible, se recomienda el uso de vitamina E por 1 ó 2 años. Se podría sugerir, en casos en progresión, la combinación con pioglitazona o dosis altas de ácido ursodesoxicólico hasta que tengamos información nueva disponible.

NAFLD, NASH Y TRASPLANTE HEPÁTICO

NAFLD y NASH han dado origen a una combinación irónica de efectos adversos para el trasplante hepático, por un lado han aumentado la necesidad de más donantes y al mismo tiempo han disminuido el número de donantes disponibles. Asimismo es claro que la esteatosis hepática y sus comorbilidades asociadas tienen un impacto directo sobre los resultados posquirúrgicos, sobrevida del paciente y el injerto y manejo específico de estos pacientes a corto, mediano y largo plazo (126).

Donantes con hígado graso

Desde 1991, Adam y cols (127) identificaron disfunción primaria del injerto del 13% cuando la biopsia confirmó esteatosis > 30% versus un 3% en injertos sin esteatosis. Por lo tanto la mayoría de centros de trasplante evitan el uso de injertos con evidencia histológica de macroesteatosis > 30%. Sin embargo, por el incremento en la demanda de órganos y la escasez de donantes, cada caso se debe evaluar de manera independiente teniendo en cuenta factores como las características del receptor, puntaje del Model for End-Stage Liver Disease (MELD) y resultados previos

con el uso de donantes con hígado graso. Por el contrario, cuando la biopsia hepática confirma el diagnóstico de NASH, es claro que ese injerto no debe ser trasplantado (128).

Adicionalmente, una de las variables que se puede controlar es el tiempo de isquemia fría, el cual es el periodo de tiempo durante el que el injerto queda sin perfusión. Muchos estudios han demostrado que con tiempos de isquemia fría prolongados todos los injertos y especialmente los hígados grasos van a presentar numerosas complicaciones.

NAFLD y NASH como causas de trasplante hepático

Como se describió anteriormente, el problema con el diagnóstico es que la esteatosis típicamente desaparece después del establecimiento de cirrosis lo que sugiere que muchos de los casos clasificados como criptogénicos pueden corresponder a casos de NAFLD/NASH detectados tardíamente (129). Varios estudios han demostrado que cuando los criterios diagnósticos son usados apropiadamente, NAFLD/NASH corresponde a 2/3 de los casos clasificados como cirrosis criptogénica (130).

Adicionalmente, un estudio reciente evidenció que el riesgo de hepatocarcinoma (HCC) en pacientes con NASH aumenta con la edad (> 50 años) y predomina en el sexo masculino (131), por lo tanto se recomienda realizar seguimiento de estos pacientes con imágenes y alfa-fetoproteína cada 6 meses al igual que en los pacientes con otras causas de cirrosis, y se debe tener en cuenta que el HCC actualmente constituye una de las indicaciones de trasplante hepático, al igual que las complicaciones clásicas de la cirrosis.

NASH como indicación de trasplante hepático incrementará sustancialmente en el futuro a medida que los criterios diagnósticos sean más específicos, la epidemia de obesidad empeore, los casos de cirrosis por hepatitis C disminuyan y las complicaciones relacionadas al síndrome metabólico pretrasplante sean bien controladas. Los datos de UNOS nos confirman el rápido incremento de casos de trasplante hepático por NASH, en 2005 alcanzaron el 3,5% versus el 0,1% en 1996 (132). Asimismo, se ha proyectado que NAFLD será la causa más común de trasplante hepático en los próximos 10 a 20 años (133).

Evaluación pretrasplante en pacientes con NASH o cirrosis criptogénica

La United Network of Organ Sharing (UNOS) recientemente publicó que la combinación de altos puntajes de MELD con obesidad severa (BMI > 40) disminuyen la supervivencia postrasplante (18). Por tanto, la mayoría de cen-

tros consideran el BMI > 40 como una contraindicación absoluta para trasplante hepático.

NAFLD postrasplante

Sobrevida y manejo del síndrome metabólico en el postrasplante

Cuando se comparan por edad, sexo, puntaje de MELD y tiempo postrasplante, los pacientes llevados a trasplante hepático por NASH tienen resultados comparables con pacientes trasplantados por otras causas de cirrosis. Sin embargo, los receptores con NASH >= a 60 años, con BMI >= 30 kg/m² y diagnóstico pretrasplante de DM e HTA tienen una mayor mortalidad a 1 año por complicaciones cardiovasculares (134).

Los componentes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad) son exacerbados por la inmunosupresión y son predictores de morbimortalidad por causas cardiovasculares (129, 135). Los corticosteroides son causantes de resistencia a la insulina, depósito de grasa en el tronco, hipertensión arterial y dislipidemia. Adicionalmente, al incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, los inhibidores de calcineurina en general causan hiperlipidemia, hipertensión arterial y daño renal. Por tanto, se sugiere evitar el uso de corticosteroides y/o minimizar el uso de inhibidores de calcineurina en estos pacientes. Asimismo, teniendo en cuenta que muchos aspectos de este síndrome son modificables, el reconocimiento temprano, prevención y tratamiento de los factores de riesgo tienen un impacto directo en la supervivencia de estos pacientes (18, 136).

NASH de novo

En receptores de trasplante hepático sin historia previa de hígado graso se ha descrito NAFLD de novo en el 20% y NASH de novo en el 10% (18). Dumortier y cols (137), demostró que NAFLD postrasplante se relaciona tanto con factores del receptor como con factores del donante. La obesidad postrasplante, el uso de tacrolimus, el antecedente de diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión arterial, el diagnóstico de cirrosis alcohólica como indicación de trasplante hepático y la esteatosis en el injerto son los principales factores de riesgo para desarrollar NAFLD/NASH de novo en el postrasplante. Este estudio provee la cohorte más grande hasta el momento (421 pacientes) de NAFLD de novo postrasplante (137, 138).

REFERENCIAS

1. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811-16.

2. Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
3. Erby JR, Silberman C, Lydick E. Prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in obese patients and patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2000; 109: 588-90.
4. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
5. Caldwell SH, Hespender EE. Subacute liver failure in obese women. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2058-62.
6. Shimada M, Hashimoto E, Tania M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 154-60.
7. Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 827-34.
8. Sanyal AJ, Campell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120(5):1183-92.
9. Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(3): 295-300.
10. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In Farrel GC, George J, Hall P de la M, et al (eds.) *Fatty Liver Disease, NASH and Related Disorders*, Malden, MA: Blackwell Publishing 2005. p. 23-37.
11. Wanless IR, Lentz JS. Fatty Liver Hepatitis (Steatohepatitis) and Obesity: An Autopsy Study with Analysis of Risk Factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
12. Brunt EM. Histopathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 533-544.
13. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2010; 363: 1341-50.
14. Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 649-665.
15. Ratziu V, Sagi SZ. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 667-688.
16. Anjana AP, Rinella ME. Non-alcoholic liver disease: Is bariatric surgery the answer. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 689-710.
17. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A Meta-Analysis of Randomized Trials for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104.
18. Kymberly DS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol* 2010; 53: 199-206.
19. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-9.
20. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-11.
21. Schwimmer JB, Deustch R, Behling C, et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlations of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500-6.
22. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
23. Clark JM, Diehl AM. Defining non-alcoholic liver disease: implications of epidemiological studies. *Gastroenterology* 2003; 124: 248-50.
24. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes: a world wide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl. 1): 55-8.
25. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
26. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
27. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-9.
28. Agarawal SR, Maihotra V, Sakhuja P, Sarin SK. Clinical biochemical and histological profile of non-alcoholic steatohepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 183-6.
29. El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, et al. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65: 774-8.
30. Araujo LM, DeOliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and not diabetic obese women. *Diabetes Metab* 1998; 24: 455-62.
31. Hulcrantz R, Glaumann H, Lindberg J, et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum transaminases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109-13.
32. Cortez-Pinto H, Camilu ME, Baptista Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-8.
33. Hasan I, Gani RA, Machmud R. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in Indonesia. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl. A): 30.
34. Bellentani S, Saccoccio G, Masatti F, et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
35. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lessons from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001; 35: 531-7.
36. Omagari KH, Kadokawa Y, Masuda J, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1089-105.
37. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: World Health Organization, 1998.
38. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes*. Geneva: World Health Organization, 1999. p. 20-1.

39. International Diabetes Institute. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment. Health Communications Australia, 2000. p. 54.
40. Santos L, Molina EG, Jeffers L, Rajender R, Schiff E. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among ethnic groups. *Gastroenterology* 2001; 120(5): A117, Abstract 630.
41. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M. Clinicopathological study of alcoholic-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 521-8.
42. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in non-alcoholic steatohepatitis [letter]. *Gastroenterol* 1995; 108: 1607.
43. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function test in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
44. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminases abnormalities in asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
45. Mathieson NL, Franzen LE, Fryden A, et al. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 55-91.
46. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
47. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, et al. Liver histology in "normal" population: examination of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593-9.
48. Ground KE. Liver pathology in review. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53: 14-8.
49. Marcus A, Fisher RA, Jam JM, et al. selection and outcome of living donors for adult right lobe. *Transplantation* 2000; 69: 2410-5.
50. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
51. DelGaudio A, Boschi L, DelGaudio GA, et al. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2001; 11: 254-7.
52. Lucycckx FA, Desai C, Tiry A, et al. Liver abnormalities in severe obese subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes* 1988; 22: 222-6.
53. Dixon JR, Bhathal PS, O'Brien PE. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 91-100.
54. Klain J, Fraser D, Goldstein J, et al. Liver histology in the morbidly obese. *Hepatology* 1989; 10: 873-6.
55. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD, et al. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Path* 1995; 104: 23-31.
56. Ruales FL, Gómez E. Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con índice de masa corporal, triglicéridos y transaminasas. Tesis. 2010. <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/1965>
57. Leonardo A, Bellini M, Tartoni P, et al. The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a "bright" liver echo pattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 351-6.
58. Patt CH, Yoo HY, Dibadji K, et al. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic health subjects. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 797-801.
59. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
60. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
61. Ruhl C, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
62. Knobler H, Schattner A, Zhornick T, et al. Fatty liver: an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q J Med* 1999; 92: 73-9.
63. Lee RG. Non-alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1988; 20: 594-8.
64. Rashid M, Roberts E. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
65. McCulloch AJ, Falck-Ytter Y. Body composition and hepatic steatosis as precursors for fibrotic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1328-39.
66. Katsuki A, Sumida T, Murashima S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor a are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 859-62.
67. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity and insulin resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N eng J Med* 2001; 345: 1345-6.
68. Lonquist F, Arner P, Nordfors L, et al. Over expression of the obese (OB) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995; 1: 950-3.
69. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 351-6.
70. Bergh AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metabol* 2002; 13: 84-9.
71. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; 42: 548-51.
72. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA et al. Splachnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986; 78: 1648-57.
73. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type II diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 262-5.
74. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
75. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.

76. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
77. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003; 348: 383-93.
78. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K. et al. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7: 33-40.
79. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002; 33: 1098-104.
80. Nosaldini R, Avogaro A, Mollo F, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in cirrhosis: evidence that hepatic uptake of gluconeogenic precursors and of free fatty acids depends on effective hepatic blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1125-32.
81. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in the development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238-47.
82. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.
83. Bugianasi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-40.
84. Petta S, Muratore C, A Craxi. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Digestive and Liver Disease* 2009; 4: 615-622.
85. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
86. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006; 130: 207-210.
87. De Alwis NM, Day CP. Genetic of alcohol liver disease and Non-alcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis* 2007; 27: 44-54.
88. Córdova Pluma VH. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente. Segunda parte. *Med Int Mex* 2009; 25(2): 129-53
89. Gastaldelli A, Natali A, Vettor R, Corradini. Insulina resistance, adipose depots and gut: interactions and pathological implications. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 310-319
90. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic to NAFLD o vice versa? *Digestive and liver Disease* 2010; 42: 320-330.
91. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchenisi G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
92. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221.
93. Adams LA, Feldstein A. Nonalcoholic Steatohepatitis: Risk factors and Diagnosis. *Expert Rev Gastroentrol Hepatol* 2010; 4(5): 623-635.
94. Feldstedin AE, Wieckowska A, López A, et al. Cytokeratins -18 fragment for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-1078.
95. Chavez-Tapia NC, Uribe M, Ponciano-Rodriguez G, Medina-Satillan R, Mendez-Sanchez N. New Insights into the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver. *Annals of Hepatology* 2009; 8: S9-S17.
96. Wigg AJ, Roberts-Thoson IC, Dymock ER, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206.
97. Tilg H, Moschen A. Evolution of inflammation in Non alcoholic Fatty Liver Disease: The multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846.
98. Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Seminar Gastrointest Dis* 2002; 13: 3-16.
99. Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patientes with non-alcoholic steatohepatitis [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 412A.
100. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: What we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
101. Kumar KS, Malet PF. Non-alcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 733-9.
102. Xiaozhou Ma, Halalkere NS, Kambadakone A, Kenudson MM, Hahn P, Sahani D. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *RadioGraphics* 2009, 29: 1253-1277.
103. Kadama Y, Ng CS, Wu TT. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *Am J Roentgenol* 2007;188: 1307-1312.
104. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 937-945.
105. Estep JM, Bererdinc A, Younossi Z. Non-Invasive Diagnosatic Test for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2010, *Current Molecular Medicine* 2010; 10: 166-172.
106. Brunt EM. Non-alcoholic fatty liver disease. In Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD (eds): *Mc Sween's Pathology of the Liver*, Elsevier Publishing 2007. p. 367-291.
107. Burt AD, Mutton A, Day CP, et al. Diagnosis and interpretation of steatosis and stetohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 246-58.
108. Kleiner De, Brunt EM, Van Natta M, et al. Non-alcoholic steatohepatitis Clinical Research Network: Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
109. Brunt E. Pathology of Fatty Liver Disease. *Modern Pathology* 2007; 20: S40-S48.
110. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
111. Law K, Brunt EM. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 591-604.

112. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD|NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384.
113. Rafiq N, Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver Disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 249-266.
114. Ratziu V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of Non alcoholic Steatohepatitis 2009; 13: 667-688.
115. Suzuki A, Lindor K, St Saver, et al. effect of changes on body weight and lifestyle in Non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066.
116. Musso G, Gambino R, Michieli F, et al. Dietary habits and their relation to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-916.
117. Sacks FM, Bray GA, Carey V, et al. Comparison of weight -loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873.
118. Ouyan X, Cirillo P, Sautin Y, Mccall S, Bruchete JL, et al. Fructose consumption as a risk factor for non -alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993-999.
119. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decrease prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1947-1954.
120. Frith J, Day CP, Robinson L, et al. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2010; 52: 112-116.
121. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP. Health related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1158-1166.
122. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1564-1772.
123. Mummadi RR, Kasturi KS, et al. effect bariatric surgery on nonalcoholic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin gastroenterol hepatol* 2008; 6: 1396-402.
124. Chávez-Tapia NC, Téllez-Ávila FL, et al. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane database Syst rev* 2010;1 CD007340
125. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, et al. Practice guidelines for the diagnosis and manangement of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 272-282.
126. Burke A, Lucey MR. NAFLD, NASH and orthotopic liver transplantation. In Farrel GC, George J, Hall P de la M et al (eds) *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*, Malden, MA: Blackwell Publishing 2005. p. 208-217.
127. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 2): 1538-1540.
128. Tevar AD, Clarke C, Wang J, Rudich SM, Woodle ES, Lentsch AB, et al. Clinical review of nonalcoholic steatohepatitis in liver surgery and transplantation. *J Am Coll Surg* 2010; 210(4): 515-526.
129. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 431-439.
130. Nayak NC, Vasdev N, Saigal S, Soin AS. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Human Pathology* 2010; 41: 425-430.
131. Malik SM, Gupte PA, deVera ME, Ahmad J. Liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009; 7: 800-806.
132. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 511-531.
133. Charlton M. Obesity, Hyperlipidemia and Metabolic Syndrome. *Liver Transplantation* 2009; 15(11): S83-S89.
134. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 782-793.
135. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009; 15: 1662-1670.
136. Koehler E, Watt K, Charlton M. Fatty Liver and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 621-630.
137. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620.
138. Ong J, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation: a case of nurture and nature. Editorial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 621-623.