

Aspectos terapéuticos en la esteatohepatitis no alcohólica. Revisión de la literatura

Dr. Norberto C. Chávez Tapia,* Dr. Félix I. Téllez Ávila,* Dr. Jorge García Leiva,* Dra. Martha H. Uribe Ramos,**
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila,* Dr. Misael Uribe*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ** Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia: Dr. Norberto C. Chávez Tapia. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. C.P. 14000. México, D.F.

Recibido para publicación: 12 de mayo de 2006.

Aceptado para publicación: 1 de noviembre de 2006.

RESUMEN. La esteatohepatitis no alcohólica es una de las enfermedades gastrointestinales que ha incrementado considerablemente su prevalencia a consecuencia del aumento en la incidencia de obesidad y enfermedades relacionadas. Se considera que en el futuro será una causa importante de las enfermedades crónicas del hígado. Con base en esto existe un gran interés por desarrollar estrategias terapéuticas que permitan detener el daño ocasionado por la infiltración grasa del hígado. Actualmente el tratamiento se basa en la reducción de peso; sin embargo, existen resultados prometedores con nuevos sensibilizadores a la acción de la insulina y medicamentos que reducen el estrés oxidativo. En este artículo se revisan los aspectos más relevantes en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

Palabras clave: esteatohepatitis, hígado graso, obesidad, tiazolidinedionas.

SUMMARY. The prevalence of non-alcoholic steatohepatitis has increased in the last years, paralleling the increasing incidence of overweight and obesity in the general population and related comorbidities. It is expected that in near future, non-alcoholic steatohepatitis will be responsible for a large number of subjects with chronic liver disease due to fatty liver. Because of this, treatment options for fatty liver are necessary. To date, the cornerstone of treatment is based in weight reduction, with diet and increased physical activity, although reports indicating that insulin sensitizers and medications that reduce oxidative stress may hold promise for the treatment of this condition. This article reviews the most important aspects of treatment of non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: Steatohepatitis, fatty liver, obesity, thiazolidinediones.

INTRODUCCIÓN

El porcentaje de cirrosis criptogénica disminuyó al demostrar que 70% de estos casos era debido a hígado graso no alcohólico (HGNA).¹ En 1980 se acuña el nombre de esteatohepatitis a un síndrome clínico-patológico que se presenta predominantemente en personas con obesidad, del género femenino, con diabetes mellitus, en los cuales no existe el antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero en los que la biopsia hepática muestra cambios histopatológicos similares a los que se observan en hepatitis alcohólica.²

DEFINICIÓN

El término HGNA incluye alteraciones mínimas que van desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis e insuficien-

cia hepática.³ Se le ha denominado como hepatitis grasa, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética, hepatopatía parecida a la alcohólica, y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).⁴ Desde su descripción han surgido diversos criterios diagnósticos,^{2,3} que en forma global toman en consideración los siguientes aspectos:⁵ histología, carencia de consumo de etanol y ausencia de otras enfermedades hepáticas activas.

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado publicó los resultados de un consenso internacional para el diagnóstico de EHNA (Cuadro 1).⁶

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del HGNA es variable dependiendo del criterio diagnóstico utilizado. Estudios recientes indican

CUADRO 1

SIGNOS, SÍNTOMAS, ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Síntomas y hallazgos físicos	<p>Fatiga (se correlaciona pobremente con el estadio histológico)</p> <p>Dolor en hipocondrio derecho (puede confundirse con litiasis)</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Alteraciones de la motilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano.</p> <p>Constipación (especialmente en niños)</p> <p>Medidas antropométricas (la circunferencia de la cadera indica obesidad central)</p> <p>Acantosis nigricans (especialmente en niños)</p> <p>Lipomatosis</p> <p>Lipoatrofia/lipodistrofia</p> <p>Paniculitis (característica rara, observadas principalmente en la enfermedad de Weber-Christian)</p> <p>Déficit neurológico (parálisis de los músculos oculares, así como sordera probablemente heredada por la madre y diabetes)</p> <p>Eritema palmar, angiomas cutáneos, y esplenomegalia (cirrosis)</p> <p>Insuficiencia hepática subaguda</p>
Laboratorio	<p>Elevación moderada de los niveles de AST y ALT; rara vez exceden más de diez veces el valor inferior normal y de forma más característica menores a 1.5 veces el valor normal alto</p> <p>ALT > AST; niveles de AST > ALT tienen fibrosis importante o cirrosis (esta relación se puede alterar en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales)</p> <p>Elevación de gama glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina</p> <p>Hiper glucemia (causada por la asociación con diabetes, la cual se presenta hasta en un tercio de los pacientes)</p> <p>Se han descrito depósitos de IgA en cortes histológicos de pacientes con EHNA y niveles séricos de IgA se encuentran en un 25% de los casos</p>
elevados	<p>Dislipidemia (usualmente triglicéridos) en aproximadamente 20 a 25% de los casos</p> <p>Anticuerpos antinucleares en cerca de un tercio de los pacientes</p> <p>Índices del metabolismo de hierro anormales (comúnmente aunque no de forma generalizada indican hemocromatosis)</p>
Imagen	<p>Ultrasonido, tomografía computada, imagen por resonancia magnética: son poco sensibles para determinar el grado de esteatosis, en un grado que va del 25 a 30%.</p> <p>Ninguna de estas modalidades es capaz de identificar de forma eficiente el grado de fibrosis y el estadio de la enfermedad</p> <p>Espectroscopia por resonancia magnética: contenido de grasa y niveles de ATP en la grasa hepática</p>

que de 25⁷ a 34%⁸ de la población adulta general tiene HGNA. En grupos de alto riesgo (obesos y/o diabéticos) puede ser de hasta 70-86%.⁹

Uno de los elementos que juegan un papel importante es la obesidad (se observa entre 50-90% de los casos), se estima que 65% de los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas se pueden explicar por la presencia de sobrepeso y obesidad.¹⁰

Tomando en consideración los factores genéticos y ambientales que influyen en la historia natural del HGNA, se estima que hasta 0.3% de los pacientes con predisposición genética pueden desarrollar cirrosis hepática y será una causa importante de enfermedades hepáticas en el futuro.¹¹

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del HGNA no ha sido bien determinada, existen cambios muy bien definidos que desencadenan el daño citopático en estos pacientes, tales como la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos, principalmente en forma de triglicéridos.⁴ Con base en los estudios epidemiológicos se ha observado que los principales factores de riesgo para desarrollar HGNA guardan relación estrecha con el síndrome de resistencia a la insulina.

La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias ma-

lignas, ayuno, deficiencias nutricionales y diversas alteraciones metabólicas.¹²

Una de las consecuencias más importantes de la obesidad es el hiperinsulinismo¹³ que se considera uno de los elementos principales en el desarrollo del síndrome metabólico.¹⁴

Existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que la obesidad central o visceral (determinada por incremento en la circunferencia de la cintura o incremento en la relación cintura/cadera) guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado. La obesidad central o visceral es más importante que el peso corporal *per se* o el índice de masa corporal para el desarrollo de resistencia a la insulina e HGNA.^{15,16}

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el daño del hepatocito en los pacientes obesos, los cuales se han postulado como mecanismos adaptativos ante el incremento en la capacidad de oxidación de sustratos, lo que incrementa las concentraciones locales de especies reactivas de oxígeno.¹⁷ En pacientes con EHNA y diabetes se observan cambios en el funcionamiento mitocondrial, alteraciones estructurales asociadas a incremento en la liberación de ácidos grasos libres, así como un incremento en la β -oxidación de los ácidos grasos que favorece la formación de radicales libres,¹⁸ lo que incrementa la susceptibilidad del hígado a otros es-

tímulos nocivos, en especial ante la respuesta del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y endotoxinas,^{19,20} Uno de los ejemplos más importantes es el TNF- α , el cual se deriva principalmente del tejido adiposo en ausencia de infecciones activas o alteraciones inflamatorias, bajo condiciones normales los niveles de TNF- α se correlacionan con la grasa corporal.²¹

Sin embargo, los pacientes con HGNA presentan resistencia a la insulina incluso de forma independiente a la presencia de diabetes, obesidad o dislipidemia,²² lo cual indica que si bien es cierto comparten características y mecanismos fisiopatológicos similares, existen diferencias intrínsecas importantes.

Todo parece indicar que la inflamación regula de forma importante la resistencia a la insulina, en especial por la activación de factor de transcripción nuclear κ B, que regula la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- α e IL-8.²³

TRATAMIENTO

Considerando los diversos procesos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progreso del HGNA, las modalidades terapéuticas comparten esta misma diversidad, con distintos resultados (*Cuadro 2*). Las estrategias de tratamiento comparten puntos primordiales, principalmente el contrarrestar los efectos del síndrome de resistencia a la insulina.

CUADRO 2
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS UTILIZADAS EN EL MANEJO DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Fármacos	Mecanismo de acción
Orlistat	Control de peso
Sibutramina	
Colina	
Cirugía	Resistencia a la insulina
Tiazolidinedionas	
Metformina	
Ácido ursodesoxicólico	Radicales libres
N-Acetilcisteína	
Vitamina E	
Vitamina C	Ácidos grasos libres y radicales libres
Betaína	
Hipolipemiantes	
Meglitinidas	Control glucémico
Pentoxifilina	Factor de necrosis tumoral alfa
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Fibrogénesis

El manejo inicial de los pacientes con HGNA debe incluir un programa de intervención sobre el estilo de vida orientado hacia reducción de peso e incremento de la actividad física, también la identificación y adecuado tratamiento de otros componentes del síndrome metabólico son parte esencial del abordaje terapéutico, lo cual modificará la historia natural de la enfermedad hepática y de las alteraciones cardiovasculares asociadas. La persistencia de enzimas hepáticas elevadas después de un periodo de seis meses de dieta y actividad física se puede considerar una indicación para realizar una biopsia hepática y con base en los hallazgos histológicos se debe evaluar la utilización de otros tratamientos (Figura 1).²⁴

En relación con el papel de la biopsia hepática, actualmente se está reconsiderando su utilidad en el HGNA,²⁵ tomando en cuenta que actualmente no modifica de manera importante el manejo de estos pacientes y que nuevos reportes serológicos han demostrado su utilidad en estos pacientes; sin embargo, padecen de las mismas limitantes que aquellos utilizados en hepatitis C.²⁶

Reducción de peso

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 1c (Cuadro 3). La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina,²⁷ por lo que el HGNA puede verse beneficiado de un programa de reducción de peso.¹² Hasta este momento, el control dietético ha mejorado las variables bioquímicas de los pacientes con HGNA, aunque no en todos los casos se pudo corroborar si esta mejora bioquímica se acompañaba de cambios histológicos. Los cambios histológicos son más evidentes después de una disminución de 11 a 20 kg de peso durante un año.²⁸ Dietas de menos de 1,500 calorías/día deben evitarse, ya que inducen pérdida masiva y rápida de peso, y en algunos casos, empeoramiento de la enfermedad hepática. En general, una disminución de 10% se asocia a mejoría en las variables bioquímicas.²⁹ Aunque pérdidas de tan sólo 5% del peso corporal basal han demostrado mejorar o normalizar las aminotransferasas. Actualmente se considera que una pérdida gradual de peso es el primer paso (y uno de los más útiles) en el manejo de los pacientes con esteatosis

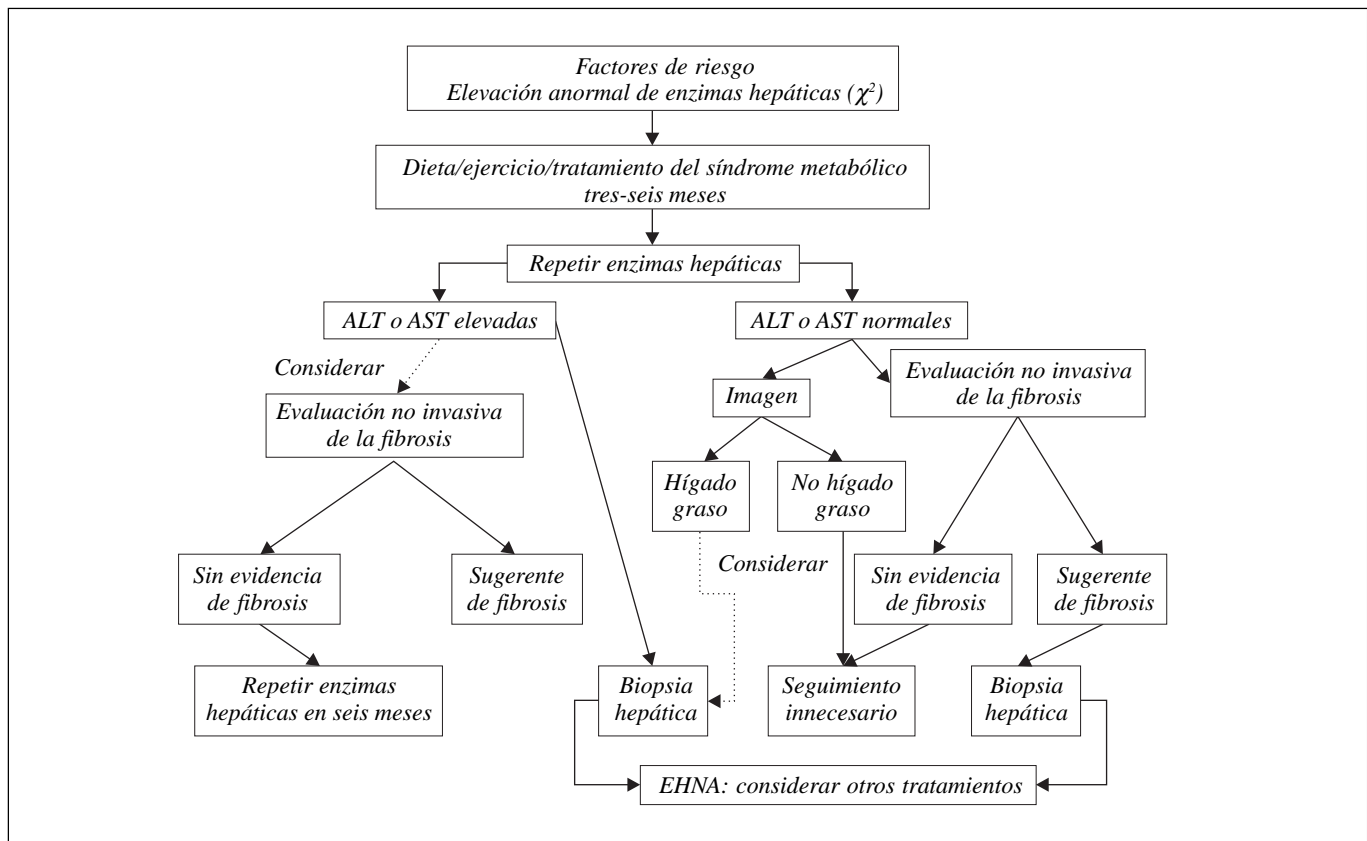


Figura 1. Algoritmo de manejo para pacientes con sospecha de hígado graso no alcohólico. Modificado de George et al.⁽²⁴⁾ y Harrison, et al.⁽⁷⁷⁾ EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

CUADRO 3
CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel	Definición
1a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de ensayos clínicos controlados aleatorizados
1b	Ensayos clínicos controlados aleatorizados (con intervalos de confianza estrecho)
1c	Cualquiera de los previos
2a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohorte
2b	Estudios de cohorte (incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados de baja calidad)
2c	Estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles
4	Series de casos (y estudios de casos y controles de baja calidad)
5	Opinión de expertos

Modificado de http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.

no complicada,³⁰ se debe tener especial consideración en torno a la disminución gradual de peso, ya que hasta una quinta parte de los pacientes, particularmente aquellos con una reducción de peso pronunciada y acelerada, desarrollan fibrosis o inflamación portal, probablemente debido a un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de la movilización del tejido adiposo, el estrés oxidativo, peroxidación de lípidos e inducción de citocinas; que en conjunto empeoran el daño hepático.³¹ Por lo que se recomienda que el objetivo inicial del control del peso sea una pérdida de 10% en un periodo de seis meses, lo cual se consigue con una pérdida aproximada de 450-900 g por semana.³² En aquellos pacientes con HGNA, pero sin obesidad, se debe hacer mayor énfasis en el cambio de los componentes de la dieta y no así en la disminución de la ingesta calórica, además de favorecer la actividad física.³⁰ En el caso de los pacientes con HGNA, diabetes mellitus y/o dislipidemia, la primera medida terapéutica es el adecuado control del peso, debido a que el control adecuado de la glucemia y los lípidos no siempre se acompaña de mejoría en la condición hepática.³⁰

Sensibilizadores a la acción de la insulina

Tiazolidinedionas nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 2a. Con base en

las características fisiopatológicas que desencadenan el HGNA, su gran asociación con la obesidad y enfermedades relacionadas, así como resistencia periférica a la acción de la insulina, el uso de agentes sensibilizadores a la acción de la insulina parece ser una estrategia terapéutica con sustento teórico. En un estudio³³ se incluyó a 20 pacientes con EHNA sin cirrosis ni diabetes mellitus, a los cuales se les administró vitamina E (400 IU/día) vs. vitamina E (400 IU/día) y pioglitazona (30 mg/día), en el grupo que recibió tratamiento combinado las variables bioquímicas mostraron mejoría significativa (incluyendo la depuración metabólica de glucosa y los ácidos grasos de ayuno) de forma similar los cambios histológicos fueron estadísticamente más favorables en este grupo de pacientes. Sin embargo, cabe señalar que en aquellos que recibieron tratamiento combinado se excluyó a uno de los participantes (10%) por presentar datos de hepatotoxicidad. Hallazgos similares han sido corroborados por Promrat y cols.³⁴ donde se observó mejoría histológica en dos terceras partes de los sujetos que recibieron tratamiento con pioglitazona (30 mg/día).

Otro agonista de los receptores activadores de peroxisomas gamma, la rosiglitazona, ha sido estudiado como estrategia terapéutica en pacientes con EHNA. Neuschwander-Tetri y cols.³⁵ estudiaron 30 pacientes con EHNA diagnosticada por biopsia (donde se incluyeron únicamente 22 pacientes que contaban con biopsia pre y postratamiento), los sujetos recibieron rosiglitazona (8 mg/día) durante 48 semanas, hubo mejoría histológica en 45% de los sujetos, esto se asoció con cambios favorables en los perfiles bioquímicos, particularmente indicadores de resistencia a la insulina. Durante el seguimiento a seis meses después de suspender el tratamiento, se observó nuevamente incremento en el peso corporal e incremento en valores de enzimas hepáticas. Por lo que aunque se han observado resultados alentadores con el uso de estos fármacos, se requiere de estudios que incluyan a un mayor número de pacientes y con seguimientos más prolongados, para evaluar su efectividad. En relación con la seguridad de estos fármacos se han reportado efectos tales como ganancia de peso, pesadillas e incremento en los niveles de lactato; sin embargo, no se han reportado datos de falla hepática asociada.³⁶

Metformina nivel de evidencia de acuerdo al Oxford Centre for Evidence-based: 2b. Diversos trabajos han reportado la utilidad de la metformina en el tratamiento de los pacientes con HGNA.³⁷⁻³⁹ En especial considerando que la resistencia a la insulina parece ser la

pedra angular en el desarrollo del HGNA⁴⁰ y que particularmente los pacientes con EHNA aumentan de forma considerable los indicadores de resistencia a la insulina.⁴¹

Recientemente Bugianesi y cols.⁴² compararon el uso de dieta, metformina (2 g/día) y vitamina E (800 UI/día), siendo el objetivo primario la mejoría histológica. En este estudio se incluyeron a 110 pacientes, se observó que los pacientes en el grupo tratado con metformina mostraron mejoría en los parámetros metabólicos y aunque hubo disminución en el índice de masa corporal y valores de enzimas hepáticas (las cuales se correlacionaron con cambios en el peso corporal), los cambios a nivel histológico no pudieron ser corroborados debido a dificultades éticas en la realización de una segunda biopsia. Sin embargo, en un estudio similar publicado por Nair y cols.³⁹ se confirmó que existe una mejoría mínima en los aspectos histológicos; 30% redujeron el grado de esteatosis y en 20% mejoró el grado de inflamación después de un año de tratamiento. Sin embargo, Uygun y cols.³⁸ no pudieron corroborar cambios similares. En este momento se están llevando a cabo ensayos multicéntricos tanto en población pediátrica como adulta en E. U (<http://www.clinicaltrials.gov/ct>).

Considerando el incremento paulatino en la prevalencia de HGNA en la población pediátrica,^{43,44} se publicó un ensayo clínico que involucró sujeto menores de 18 años de edad con diagnóstico histológico de EHNA, recibieron tratamiento con metformina en dosis crecientes hasta 1 g/día.⁴⁵ Al final del estudio se observaron cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad a la insulina (QUICKI 0.294 ± 0.014 vs. 0.310 ± 0.019 , $p < 0.05$), disminución del peso corporal y en las características de la acantosis. Independientemente de la mejoría en el peso, hubo una disminución en el porcentaje de grasa hepática (espectrometría por resonancia magnética), de forma interesante también se observó una mejoría en la calidad de vida en el grupo estudiado.

Meglitinidas

Nivel de evidencia de acuerdo al Oxford Centre for Evidence-based: 2b. La nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina, considerado un regulador prandial de la glucemia, altamente fisiológico y que induce un rápido y breve efecto insulinoscretor cuando se administra antes de las comidas.⁴⁶ Este fármaco ha sido evaluado recientemente en el manejo de la EHNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2,⁴⁷ durante un periodo de 20 semanas recibieron dieta, ejercicio y nateglinida (270

mg/día) o placebo. El grupo que recibió nateglinida mostró cambios bioquímicos e histológicos tendientes hacia la mejoría; sin embargo, no existen otros estudios que corroboren estos alentadores resultados.

Pentoxifina

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 2b. La producción de factor de necrosis tumoral alfa es uno de los eventos primordiales en los distintos tipos de enfermedades hepáticas. El factor de necrosis tumoral alfa puede ser el iniciador de una cascada de citocinas que en forma conjunta lesionan a los hepatocitos e inducen fibrosis. Los pacientes con EHNA tienen niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa.⁴⁸ La pentoxifilina es una xantina que inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa.⁴⁹ Este agente ha sido evaluado en dos ensayos clínicos, en el estudio de Satapathy y cols.,⁵⁰ se les administraron 400 mg tres veces al día durante un periodo de seis meses, no se observó mejoría en los valores de triglicéridos, colesterol e índice de masa corporal; los valores de transaminasas disminuyeron de forma significativa, así como los indicadores de resistencia a la insulina y los valores séricos de factor de necrosis tumoral alfa; sin embargo, no se pudo determinar si estos cambios eran concordantes con hallazgos histopatológicos. Resultados similares fueron corroborados por Adams y cols.,⁵¹ en un ensayo clínico en el que se utilizaron dosis más altas de pentoxifilina (1,600 mg/día), a estas dosis también se presentaron mayores efectos adversos que ocasionaron que 45% de los sujetos abandonaran el estudio.

Ácido ursodesoxicólico

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 1b. El ácido ursodesoxicólico es un epímero del ácido quenodesoxicólico, posee propiedades que protegen al hígado, reduciendo los ácidos biliares hidrofóbicos, disminuye la lesión del hepatocito asociada al estrés oxidativo en pacientes con HGNA y se ha demostrado que disminuye la producción de factor de necrosis tumoral alfa.

La utilidad del ácido ursodesoxicólico ha sido comparado con otras estrategias más económicas, tales como vitamina C y vitamina E. En el estudio de Ersoz y cols.,⁵² se estudiaron 47 pacientes con EHNA diagnosticada por biopsia, demostrando que no existen diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (sólo una ligera tendencia en el grupo de pacientes que recibieron trata-

miento con la combinación de vitamina C y vitamina E). Recientemente, en un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo, se estudiaron a 27 mujeres que se sometieron a manejo dietético y ácido ursodesoxicólico.⁵³ Se observaron mejorías en las variables bioquímicas entre los grupos, las cuales no fueron estadísticamente significativas. De manera similar uno de los estudios más interesantes publicado por Lindor y cols.,⁵⁴ en el que se incluyeron 166 pacientes con EHNA diagnosticada por biopsia (que incluyó al final del estudio únicamente a 107 pacientes), a los que se les administró ácido ursodesoxicólico (13-15 mg/kg/día) o placebo durante 24 meses, se concluyó que la mejoría bioquímica e histológica fue similar entre los dos grupos. Santos y cols.⁵⁵ demostraron que los pacientes que recibieron ácido ursodesoxicólico (10 mg/kg/día) tuvieron una mejoría (estadísticamente significativa) en las pruebas de funcionamiento hepático en comparación con el placebo; sin embargo, no presentaron mejoría en el grado de esteatosis hepática medido por tomografía computada.

Vitaminas y antioxidantes

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 2b. El uso de diversos antioxidantes ha mostrado cierta utilidad en el manejo del HGNA, dentro de este grupo de fármacos se incluyen: la vitamina E, vitamina C, betaína, N-acetilcisteína, y depleción de hierro.³¹ La vitamina E (α -tocoferol) inhibe la peroxidación de lípidos de membrana, y previene la activación de células estelares,⁵⁶ el uso de dosis entre 400-1,200 UI/día mejora los valores bioquímicos de la función hepática y de marcadores de inflamación como el factor transformador de crecimiento β 1. Sin embargo, el uso concomitante de vitamina E y vitamina C no mostró mejores resultados que el uso de placebo en un estudio.⁵⁷

La betaína (componente normal del ciclo metabólico de la metionina) protege al hígado del daño que causan los triglicéridos producidos por la ingesta de alcohol.⁵⁷ Su uso crónico ocasiona una disminución de los valores de las enzimas hepáticas sin cambios histológicos.⁵⁸

El uso de N-acetilcisteína (precursor del glutatión que incrementa los niveles de este compuesto en el hepatocito) muestra mejorías significativas en los valores de aminotransferasas.⁵⁹

El probucol es un agente hipolipemiente con gran capacidad antioxidante. Únicamente existe un reporte acerca de su uso, donde se administraron 500 mg/día *versus* placebo durante seis meses, mostrando mejoría significativa en los valores de transaminasas.⁶⁰

Inhibidores enzima convertidora de angiotensina

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 4. Recientemente ha surgido interés por los efectos del sistema renina-angiotensina en la fisiología hepática, particularmente debido a sus efectos antifibrogénesis, por medio de la inhibición de la proliferación de la célula estelar.⁶¹ Con base en este fenómeno descrito en modelos animales y en otro ensayo clínico en el que se asoció con ácido ursodesoxicólico;⁶² Yokohama y cols.⁶³ administraron losartán (50 mg/día) durante 48 semanas a siete pacientes con EHNA, lo que ocasionó mejoría en los marcadores serológicos de fibrosis y en la mayoría de los pacientes hubo mejoría histológica, menor actividad necroinflamatoria (71% de los sujetos), reducción de la fibrosis (57% de los sujetos) y desaparición de los depósitos de hierro (28%). Esto sugiere que pudiera existir un potencial efecto benéfico en este tipo de sujetos.

Finalmente, los derivados de la dieta del tipo de la inulina, tales como la oligofruktosa, han mostrado efecto benéficos, al reducir los niveles de triglicéridos hepáticos. Existe un reporte en el que a siete pacientes con EHNA se les administra oligofruktosa *versus* placebo, lo que condicionó mejoría en los niveles de transaminasas.⁶⁴ Sin embargo, es sólo un reporte preliminar.

Cirugía

Nivel de evidencia de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-based: 2b. Considerando el papel preponderante de la obesidad en el desarrollo del HGNA, el tratamiento del exceso de adiposidad por medio de procedimientos quirúrgicos influye de forma importante en el tratamiento de esta entidad.⁶⁵ En uno de los estudio más grandes (n = 104) que evaluó biopsias pre- y postratamiento quirúrgico en sujetos con obesidad mórbida, hubo mejoría en los parámetros del síndrome metabólico y el peso corporal, disminución significativa en el grado de esteatosis; sin embargo, un grupo de pacientes presentó incremento en el grado de fibrosis particularmente en aquellos pacientes que presentaban valores disminuidos de albúmina postoperatoria, diarrea, climaterio y consumo preoperatorio de alcohol,⁶⁶ aunque este deterioro no ha sido confirmado en estudios similares,^{67,68} esto sugiere que se requiere una adecuada evaluación de la función hepática en sujetos con obesidad mórbida y presencia de HGNA; e incluso se ha llegado a sugerir la realización de biopsia hepática en aquellos pacientes con obesidad mórbida que van a ser sometidos a tratamiento

quirúrgico.⁶⁹ También se han observado cambios benéficos en relación con la reducción de la esteatosis⁷⁰ y otros marcadores, tales como el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis, lo cual se puede ver asociado a la mejoría en los parámetros metabólicos.⁷¹⁻⁷⁴ Sin embargo, actualmente la aplicación de este abordaje terapéutico se ha realizado en poblaciones altamente seleccionadas y con números muy pequeños de pacientes,⁷⁵ lo que impide realizar estudios contundentes al respecto.

Sin embargo, de manera prospectiva se ha observado que los pacientes que son sometidos a cirugía bariátrica mejoran el grado de esteatosis, lo cual se acompaña de la mejoría en la resistencia a la insulina.⁷⁶

CONCLUSIONES

Hasta el momento la reducción de peso continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de la EHNA. Diversos ensayos clínicos sugieren que algunos fármacos evaluados en estudios piloto abiertos, podrían ser de utilidad en el tratamiento del HGNA. Sin embargo, ninguno de los medicamentos que se han evaluado hasta ahora se pueden recomendar en el tratamiento del HGNA. Se necesitan estudios aleatorizados y adecuadamente controlados, para determinar la eficacia y seguridad de los fármacos mencionados en este artículo. Además, no existen estudios fármaco-económicos que comparen su utilidad con medidas preventivas, tales como la reducción de peso, por lo que el tratamiento farmacológico debe ser considerado en pacientes en los cuales la reducción de peso no ha logrado disminuir el grado de alteración bioquímica, o en sujetos con alto riesgo de fibrosis.

REFERENCIAS

- Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1836-9.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
- Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1796-801.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4: 52-5.
- Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clin* 2004; 54: 72-82.
- Bacha F, Saad R, Gungor N, et al. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2534-40.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Busetto L, Tregnaighi A, De Marchi F, et al. Liver volume and visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding. *Obes Res* 2002; 10: 408-11.
- Chávez-Tapia NC, Méndez-Sánchez N, Uribe M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 379; author reply 80.
- Chavin KD, Yang S, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 5692-700.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
- Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2557-62.
- Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, et al. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1408-13.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
- Comert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 353-8.
- Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass—prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82: 535-48.
- George J, Farrell GC. Practical approach to the diagnosis and management of people with fatty liver diseases. In: Farrell GC, ed. *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. Malden, Mass. Oxford: Blackwell; 2005, p. 181-93.
- Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004; 35: 1070-82.
- Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
- Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986; 220: 83-8.
- Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-13.
- Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2002; 1: 12-19.

31. Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 611-23.
32. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855-67.
33. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
34. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
35. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
36. Chávez-Tapia NC, Barrientos-Gutiérrez T, Téllez-Ávila FI, et al. Insulin sensitizers in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* (in press).
37. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
38. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-44.
39. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
40. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl. S186-90.
41. Duseja A, Murlidharan R, Bhansali A, et al. Assessment of insulin resistance and effect of metformin in nonalcoholic steatohepatitis—a preliminary report. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 12-5.
42. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
43. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 636-41.
44. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549-58, viii-ix.
45. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
46. Campbell IW. Nateglinide-current and future role in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1218-28.
47. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1338-43.
48. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. [Obesity and non-alcoholic steatohepatitis]. *Gac Med Mex* 2004; 140 Suppl 2: S67-72.
49. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 1994; 83: 262-7.
50. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1946-52.
51. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-8.
52. Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 124-8.
53. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, et al. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol* 2004; 3: 108-12.
54. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
55. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, et al. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 723-9.
56. Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997; 113: 1069-73.
57. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
58. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.
59. Emel Pamuk G, Sonsuz A. N-acetylcysteine in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1220-1.
60. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 266-8.
61. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745-50.
62. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-8.
63. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-5.
64. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, et al. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 723-6.
65. Stratopoulos C, Papanikolaou A, Terzis I, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 1154-60.
66. Srivastava S, Younossi ZM. Morbid obesity, nonalcoholic fatty liver disease, and weight loss surgery. *Hepatology* 2005; 42: 490-2.
67. Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; 13: 1180-6.
68. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 788-93.
69. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg* 2004; 14: 54-9.
70. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
71. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; 242: 610-7; discussion 18-20.
72. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledzinski Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 21-6.
73. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
74. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135: 48-58.
75. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1564-72.
76. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 130: 1617-24.
77. Harrison SA, Neuschwander-Tetri B. Clinical manifestations and diagnosis of NAFLD. In: Farrell GC, ed. *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. Malden, Mass. Oxford: Blackwell; 2005; p. 159-67.