

***Higeia o Panacea* en el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica**

***Hygeia or Panacea* for treating non alcoholic fatty liver disease**

Dr. C. Agustín Mulet Pérez,^I Dra. Marlén Pérez Lorenzo,^{II} Dra. Martha Gámez Escalona,^{III} Dr. Agustín Mulet Gámez^I

^I Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin". Holguín, Cuba.

^{II} Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

RESUMEN

La hepatopatía grasa no alcohólica es la afección crónica del hígado más frecuente en la mayor parte del mundo. Como en otras enfermedades crónicas no transmisibles, en su tratamiento se han empleado recursos tanto medicamentosos como no farmacológicos. Con el propósito de estimar el uso y el valor respectivo de cada uno en el enfoque terapéutico actual se realiza esta revisión y actualización del tema. Para esto, fueron revisadas las evidencias publicadas, fundamentalmente en artículos de gastroenterología y de otras especialidades que tratan del tema y disponibles en bases de datos electrónicas.

Palabras clave: hepatopatía grasa no alcohólica, tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Non alcoholic fatty liver disease is the most frequent chronic liver condition in the world. As in other chronic non-communicable diseases, treatment has used both pharmacological and non-pharmacological resources. In order to estimate the use and value of each current therapeutic approach, a revision for updating on this topic is conducted. Published evidence were reviewed, mainly articles on gastroenterology and other specialties dealing with the topic and which are available in electronic databases.

Key words: non alcoholic fatty liver disease, non-pharmacological treatment, pharmacological treatment.

INTRODUCCIÓN

Aunque en la literatura homérica aparece *Asclepios* (*Esculapio* en latín) como un ser mortal, cuatro siglos más tarde devino un dios importante al que se le consagran estatuas y templos y cuyo nombre ha trascendido como símbolo de la Medicina.

De los hijos que se le atribuyen se destacan dos deidades: *Higeia*, que representa la Higiene, y por extensión el estilo de vida sano, incluyendo una dieta y actividad física adecuadas; y *Panacea*, cuyo nombre significa remedio universal o medicamento que todo lo cura y simboliza a la vez el tratamiento farmacológico.

Sobre estos dos pilares se ha sustentado la actitud terapéutica no quirúrgica de los últimos años, frente a varias afecciones crónicas no transmisibles. Precisamente ese es el caso de la enfermedad por hígado graso no alcohólica o, como se prefiere decir, hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), entidad nosológica cuyo espectro clínico-patológico abarca la esteatosis o hígado graso simple, la esteatohepatitis y la cirrosis hepática. La hepatopatía grasa no alcohólica es considerada a nivel mundial la afección crónica hepática más frecuente, así como la manifestación hepática del síndrome metabólico.¹

Con el objetivo de describir y analizar hasta qué punto predomina el uso de fármacos y el de medidas no farmacológicas, así como la utilidad, comprobada o no, de su uso en el enfoque terapéutico actual de esta afección, realizamos esta revisión. Para esto fueron consultadas todas las fuentes disponibles, fundamentalmente electrónicas, con los criterios de: hepatopatía grasa no alcohólica; tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO

Una conducta terapéutica racional requiere la comprensión del proceso morboso que transcurre desde que se acumula la grasa, incluyendo el porqué y el cómo, hasta que se desencadena la inflamación y la fibrosis con sus consecuencias fisiopatológicas.

Para la explicación de la génesis y evolución de la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) se han planteado hipótesis. La teoría de *Day* y *James* del doble impacto establece que el primero, dado por la resistencia periférica a la insulina, ocasionaría el depósito de grasa en el hígado, etapa inicial o esteatosis simple. El segundo impacto lo constituiría el estrés oxidativo, que rebasaría los mecanismos de defensa celulares. De este modo se establecerían vías que facilitarían la apoptosis y los mecanismos proinflamatorios, los que ocasionarían la esteatohepatitis.²

Diehl, en otra teoría, plantea la existencia de un tercer impacto o fibrogénesis, a punto de partida de la activación y perpetuación de las células estrelladas hepáticas que conduciría a la cirrosis hepática.³ Una potencial y eventual carcinogénesis conformaría el cuarto impacto que desembocaría en un carcinoma hepatocelular.⁴

La característica fundamental fisiopatológica de la hepatopatía grasa no alcohólica es la resistencia a la insulina y a la vez es el principal vínculo de aquella con el síndrome

metabólico, definido, en líneas generales, por la presencia de obesidad visceral o abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina o diabetes y dislipidemia.

La acción de la insulina depende de importantes mediadores como la fosfatidil inositol 3-quinasa (PI-3-kinasa) y su efecto está ligado al transportador de glucosa GLUT-4, que lleva al incremento de la entrada de glucosa en las células, ya sea para su almacenamiento como glucógeno o para su uso inmediato en la producción de energía.⁵ Se considera que el rol de la obesidad en la actividad de la insulina parece estar mediado en parte por los ácidos grasos libres y las adipocitoquinas.⁶ Tanto el incremento intracelular de ácidos grasos libres como el del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) pueden alterar la actividad del transportador de glucosa GLUT-4. El TNF α estimula la degradación del receptor de GLUT-4.⁵

El daño oxidativo es fundamental en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica. El tejido adiposo es metabólicamente activo y produce adipocitoquinas, involucradas en el proceso inflamatorio de la esteatohepatitis.⁶

El fundamento de las acciones terapéuticas está dado en su potencial impacto sobre estos mecanismos patogénicos y que logran revertir o, por lo menos, detener el proceso patológico; es decir, van dirigidas a tratar la resistencia a la insulina, muy ligada a la obesidad, la dislipidemia y al estrés oxidativo; y sus consecuencias: la inflamación y la fibrosis.

TRATAR LA CAUSA Y LOS FACTORES DE RIESGO

Lo primero es, cuando sea posible, tratar las causas y controlar los factores de riesgo. Entre las causas denominadas secundarias están: trastornos metabólicos adquiridos (pérdida de peso-ayuno-procedimientos quirúrgicos); trastornos metabólicos congénitos-hereditarios (glucogenosis, abetalipoproteinemia, entre otros); fármacos (glucocorticoides, tamoxifeno y otros); tóxicos (fosforados, petroquímicos) y diversas entidades, como la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diverticulosis intestinal con sobrecrecimiento bacteriano.⁷ En esas situaciones hay que eliminar o controlar el factor patogénico.

Pero en su mayoría las causas de la HGNA obedecen a las conocidas como primarias, trastornos vinculados o integrados al síndrome metabólico.⁷ Las modalidades terapéuticas en estos casos van dirigidas a: tratar la afecciones endocrinometabólicas subyacentes, como diabetes mellitus y la hiperlipidemia; mejorar la sensibilidad a la insulina mediante ejercicio físico y pérdida de peso por este y por dieta y uso de medicamentos; empleo de fármacos considerados hepatoprotectores, por su acción antioxidante, antiinflamatoria y antifibrótica.

Como se observa, la estrategia terapéutica dirigida a frenar y, si es factible, revertir el progreso de la HGNA a etapas de mayor gravedad, está estructurada en dos grandes enfoques: el no farmacológico y el farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Fundamentado en modificaciones del estilo de vida tiene dos aspectos cardinales: dieta y actividad física. Uno de los principales propósitos del tratamiento es mejorar la sensibilidad a la insulina y actuar así sobre el denominado primer golpe. La

disminución del peso corporal, cuando hay sobrepeso, contribuye a lograr este objetivo.⁸ Tanto la dieta como el ejercicio físico son útiles para lograr reducción del peso corporal. A esto debemos añadir como medidas generales evitar el consumo de alcohol y de medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

- Dieta.

El empleo de una dieta apropiada ocasiona disminución del peso corporal. Es importante recalcar que la pérdida de peso debe ser gradual. Una reducción muy rápida y excesiva puede ser contraproducente, por los cambios metabólicos que acarrea. De manera que en la etapa inicial del tratamiento el objetivo es lograr una pérdida de solo el 10 % del peso corporal total en los primeros seis meses. De forma aproximada una disminución de 450 a 900 g por semana.^{9,10}

La dieta debe ser hipocalórica en los pacientes con sobrepeso y su composición estar equilibrada con respecto a los requerimientos energéticos diarios. El tipo de dieta, además de la restricción calórica, puede tener influencia en el tratamiento. Las dietas con menor contenido de carbohidratos, con un bajo índice glicémico, logran mejores resultados en el tratamiento. El descenso de los niveles de insulina a lo largo del día parece ser un factor contribuyente de esta ventaja terapéutica.¹

La proporción de los diferentes componentes quedaría distribuida en el 30 % de grasas, el 15 % de proteínas y hasta el 55 % de carbohidratos. Las grasas deben ser ricas en ácidos grasos insaturados (ácidos oleico, linoleico y linolénico), como los que se encuentran en los aceites vegetales. Son muy recomendables los ácidos eicosapentanoico y docosohexanoico contenidos en los aceites de pescado, como macarela, jurel, chicharro, atún, sardina, salmón y trucha. En fin, aceites ricos en ácidos Omega-3. Las proteínas deben ser de alta calidad biológica. Son recomendables las carnes magras (a las aves se les elimina la piel), pescado, leche descremada y el huevo debe consumirse de preferencia hervido y no más de tres a la semana. Los carbohidratos de elección son los obtenidos de alimentos integrales: arroz precocido, fideos y pan integrales.

En síntesis, la dieta debe incluir una adecuada restricción calórica, ser baja en grasas saturadas, relativamente rica en grasas insaturadas y baja en carbohidratos de los que se absorben muy rápido (alto índice glicémico), pero altas en aquellos carbohidratos que se absorben lentamente, en especial aquellos ricos en fibra dietética.¹¹

El consumo de vegetales y frutas proporcionan fibra dietética que inducen sensación de saciedad y limita la ingestión excesiva. Además aportan vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas C y E, los betacarotenos y el selenio contenidos en una dieta balanceada ejercen un efecto antioxidante. Cobre, zinc, manganeso, magnesio y hierro desempeñan también su papel al formar parte de metaloenzimas imprescindibles en el sistema redox del organismo. De modo que la dieta pudiera ejercer un efecto positivo para frenar el segundo hit o impacto constituido por el estrés oxidativo.

- Actividad física.

El ejercicio físico regular es un mecanismo efectivo de control del peso corporal.¹⁰ Origina un aumento directo del consumo de calorías e indirecto, al

incrementar luego de la actividad la intensidad del metabolismo en reposo.¹ La actividad física aumenta de forma directa la captación de glucosa por el músculo y también la sensibilidad a la insulina. La contracción muscular por el ejercicio induce un aumento transitorio del contenido intracelular del calcio y la razón AMP/trifosfato de adenosina que actúan sobre las proteinquinasas y ejercen un efecto gatillo sobre la fosforilación de los substratos responsables de la traslocación del transportador de glucosa GLUT-4.⁵ La pérdida de peso tanto por la vía de la dieta como del ejercicio o de ambas tiene un beneficioso efecto sobre la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA). El incremento de la actividad física, en especial en forma de ejercicio aeróbico, debe ser recomendada a los pacientes con HGNA.¹¹

La pérdida de peso originada por la combinación de dieta y ejercicio puede ocasionar un significativo impacto en el metabolismo glucídico, por incremento de la sensibilidad a la insulina.^{6,12} La pérdida de peso por modificaciones en el estilo de vida ha demostrado que mejora no solo la clínica, las alteraciones analíticas y la ecografía, sino también la histopatología de la HGNA.^{1,8,12}

Onpan Cheung y Arun Sanyal (2010) resumen algunas investigaciones publicadas en el año 2009 sobre la efectividad del empleo de la dieta y el ejercicio físico.¹² *Kim* y otros concluyen que una pequeña reducción del peso se asoció con mejoría de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Shah* y otros reportan que la terapéutica con ejercicio y dieta redujo el contenido de grasa intrahepática y mejoró la sensibilidad a la insulina en pacientes obesos de la tercera edad. *St. George* y otros plantean que la consejería sobre el cambio de estilo de vida fue efectiva para mejorar la conducta ante la actividad física con beneficios para la salud en pacientes con hígado graso independientemente de los cambios a nivel corporal. *Oza* y otros concluyen que la reducción del peso corporal con la terapia de modificación del estilo de vida se asoció con mejoría del depósito graso y la función hepática en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica. *Johnson* y otros encontraron como resultados que los ejercicios aeróbicos regulares disminuyeron los lípidos hepáticos en obesos incluso en ausencia de reducción del peso corporal.

Tratamiento farmacológico

- Fármacos para la reducción de peso.

El uso de fármacos para el control y la reducción del peso corporal están indicados en la obesidad cuando el índice de masa corporal es de 30 o mayor.

Orlistat: es el medicamento para inducir pérdida de peso más estudiado. Es un inhibidor de la lipasa gástrica y hepática y, por tanto, de su acción intestinal, por lo que induce mala absorción de grasas. En ensayos clínicos ha demostrado, junto a moderada pérdida de peso, una mejoría de marcadores biológicos de esteatosis e inflamación.^{1,13} Su dosis habitual es de 15 mg tres veces al día suministrada antes de las comidas. Su uso ha sido limitado por sus efectos secundarios gastrointestinales.

Sibutramina: es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, que aumenta la sensación de saciedad y de este modo contribuye a disminuir la ingestión de alimentos. Ha sido empleado en dosis de 5 a 15 mg diarios.¹⁴ Su mayor efecto secundario es la hipertensión arterial. Ambos medicamentos producen

reducción del peso corporal, normalización de transaminasas y mejoría de la esteatosis, según resultados ecográficos.¹³

Rimonabant: es un antagonista selectivo de receptores cannabinoide tipo 1 (CB1) en el sistema nervioso central, que ocasiona disminución en el consumo de alimentos e ingestión de calorías. Ha sido asociado a disminución moderada de peso corporal. La activación de receptores hepáticos CB1 estimula la síntesis de ácidos grasos en los hepatocitos e incrementa la lipogénesis. En consecuencia, la estimulación de estos receptores por el rimonabant puede traer como resultado una disminución de la esteatosis y la fibrosis hepática. Se ha utilizado a razón de 20 mg una vez al día. Pero los riesgos superan los beneficios.⁷

Exenatide: un análogo de la incretina, ha mostrado ciertos beneficios en el tratamiento de la HGNA. Diseñado para el tratamiento de la diabetes, este fármaco promueve la secreción de insulina, suprime la secreción inadecuada de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico e induce saciedad. Estos factores parecen contribuir al descenso del peso corporal en los pacientes con HGNA en los que se ha empleado, así como la mejoría de las transaminasas y la esteatosis hepática mediante estudios de resonancia pero su preparación farmacológica es para su administración por inyección subcutánea.¹

- Cirugía bariátrica.

Si bien no es una opción farmacológica, resulta un recurso terapéutico que conlleva una acción terapéutica multidisciplinaria compleja. Se reserva para pacientes con IMC (índice de masa corporal) mayor de 35 Kg/m² y morbilidad asociada o IMC mayor de 40 Kg/m². Las técnicas pueden ser simples o complejas. En las simples se limita el volumen gástrico sin derivación intestinal asociada, mientras que en las complejas se hacen ambas cosas.¹⁵

- Fármacos sensibilizadores de la insulina.

La resistencia a la insulina es una de las dianas hacia donde se dirigen los esfuerzos terapéuticos farmacológicos.

Metformin: es una biguanida empleada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad. Mejora la resistencia a la insulina, disminuye la producción de glucosa hepática e incrementa su flujo en el músculo esquelético. Reduce la expresión hepática del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), citoquina, que interfiere con el receptor de insulina. También puede incrementar la oxidación de ácidos grasos y suprimir la lipogénesis.⁵ Además se le atribuye un efecto protector de los hepatocitos contra las especies reactivas de oxígeno. Ha sido empleado en dosis que oscilan entre 850 mg y 2 g al día por períodos de 16 a 48 sem.⁵

Tiazolidinedionas: estos fármacos estimulan el almacenamiento de los ácidos grasos libres en los adipocitos subcutáneos en oposición al hígado y a la grasa epiploica, por lo cual mejora la sensibilidad a la insulina. Poseen además propiedades antiinflamatorias. Sus efectos secundarios, el más frecuente el aumento de peso, han limitado su uso. Incluso la troglitazona fue retirada del mercado por su hepatotoxicidad.⁷

En una revisión realizada por *Angélico* y otros, publicada por la Biblioteca Cochrane Plus en 2008, los autores concluyen y citamos textualmente:

"Actualmente, no hay datos suficientes para apoyar o refutar el uso de los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina en los pacientes con EHGNA, aunque la limitada información actual indica que los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina tienen un efecto favorable".¹⁶

Continúan los estudios para evaluar la capacidad y seguridad de estos agentes farmacológicos dirigidos a mejorar las lesiones hísticas de fibrosis e inflamación. En un ensayo clínico realizado y publicado recientemente, *Loomba* y otros obtuvieron como resultados que el metformin, con una dosis de 2 000 mg al día durante 48 semanas, conlleva una mejoría en la histología hepática y en los niveles de transaminasas en el 30 % de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, probablemente por sus efectos que originan pérdida de peso.¹⁷

Dada la accesibilidad de este medicamento, es una opción por considerar especialmente en: pacientes que padecen de una hepatopatía grasa no alcohólica con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2, o con alteración de la prueba de tolerancia a la glucosa, glicemia alterada en ayunas con evidencias de resistencia a la insulina y de evolución hacia o en fase de esteatohepatitis no alcohólica.

- Medicamentos antioxidantes.

El segundo golpe en la fisiopatología de la hepatopatía grasa no alcohólica lo constituye el estrés oxidativo. Por consiguiente los suplementos antioxidantes pudieran, potencialmente, proteger las estructuras celulares contra el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica resultante.

Vitamina E: esta vitamina liposoluble posee propiedades antioxidantes que resultan de facilitar la donación de hidrógeno de su grupo hidroxilo para neutralizar los radicales libres y de este modo prevenir la peroxidación lipídica. El hecho de ser una vitamina no es garantía de inocuidad, y de hecho hay advertencias sobre el incremento de la mortalidad general cuando se emplea por mucho tiempo en dosis de 400 UI diarias o más.⁹

En una revisión sobre suplementos antioxidantes para el hígado graso de causa no alcohólica y/o la esteatohepatitis, realizada por *Lirussi F* y otros,¹⁸ los autores concluyen que no hubo datos suficientes para apoyar o refutar el uso de suplementos antioxidantes en los pacientes con hígado graso. No obstante, hay un estudio muy reciente que señala la utilidad de la vitamina E. *Arun J. Sanyal* y otros¹⁹ publicaron sus resultados en abril de 2010, cuando arribaron a los siguientes resultados: la terapéutica con Vitamina E de 800 UI al día, comparada con el placebo, se asoció con una mejoría significativa de la NASH —esteatohepatitis no alcohólica— (43 vs. 19 %; $p = 0,001$) después de 96 semanas. Sin embargo, la diferencia en la frecuencia de mejoría de la NASH con pioglitazona comparada con el placebo no alcanzó el nivel preespecificado de significación (34 vs. 19 %; $p = 0,04$). Es una magnífica investigación que apoya los potenciales beneficios terapéuticos de los fármacos en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

Dada su accesibilidad y aceptable costo, es una posibilidad farmacológica a tener presente en el tratamiento de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

- Fármacos hepatoprotectores: antiinflamatorios y antifibróticos.

Ácido ursodesoxicólico: es un ácido biliar con propiedades citoprotectoras, inmunomoduladoras y estabilizadoras de membrana. Aunque han existido algunos reportes de resultados a favor de su uso, en la actualidad no hay datos suficientes para apoyar o refutar el uso del ácido ursodesoxicólico para los pacientes con hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis.²⁰

Pentoxifilina: Las citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa, parecen desempeñar un importante papel, no solo en la regulación de la sensibilidad a la insulina y el desarrollo del hígado graso, sino además en el proceso inflamatorio y la fibrogénesis. Una mejor comprensión del rol de este y otras citoquinas han hecho dirigir la atención a recursos terapéuticos que tengan como objetivo el control de estas. De alcanzar este propósito se lograría detener el progreso a formas más severas de la hepatopatía grasa no alcohólica.^{7,21}

La pentoxifilina, muy conocida con su nombre comercial Trental y empleada en el tratamiento de la angiopatía diabética, es un derivado de las xantinas que ejerce una inhibición sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) con la potencialidad de bloquear la acción lesiva de esta citoquina proinflamatoria sobre el hígado. Ha sido utilizado en la hepatitis alcohólica. Se han efectuado estudios en modelos animales y se han realizado algunas investigaciones pilotos en seres humanos con hepatopatía grasa no alcohólica tales como la de un pequeño estudio en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, comprobada con biopsia, a los que se le suministró dosis de 1 600 mg por día y que mejoraron los niveles de transaminasas luego de un período de 12 meses. En un estudio más reciente con menor dosis, 1 200 mg, la evolución de los pacientes mostró mejoría bioquímica e histológica.²²

- Antagonista de receptor de angiotensina II.

Losartan: El sistema renina-angiotensina vía angiotensina II activa las células hepáticas estrelladas, que constituyen la principal matriz en el proceso de la fibrosis hepática. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina son empleados en pacientes con síndrome metabólico por diversas causas, y de acuerdo con su mecanismo de acción pueden ser útiles para el tratamiento de la HGNA.²³ El losartan es un antagonista de los receptores de angiotensina II al que se le atribuye capacidad para inhibir la proliferación de las células hepáticas estrelladas.⁷ Un estudio de una muestra pequeña de pacientes que tomaban losartan, a razón de 50 mg diarios por 48 semanas, mostró una mejoría en los marcadores serológicos de fibrosis y disminución de la necroinflamación y fibrosis en la biopsia evolutiva.²⁴ Rosselli y otros (2009) en una investigación reciente concluyen que el Losartan redujo la expresión hepática del inhibidor del activador del plasminógeno y disminuyó la acumulación hepática de lípidos.¹²

- Fármacos hipolipemiantes.

La alteración del metabolismo lipídico añadida a la resistencia a la insulina, la que tiene una asociación fisiopatológica entre sí, constituye muchas veces un antecedente para el desarrollo de la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA).²⁵ Por eso, los mecanismos de producción y acumulación de lípidos en el hígado es una diana atrayente hacia dónde dirigir potenciales terapéuticas.²¹

Gemfibrozil: es un agente hipolipemiente que ha logrado disminuir las transaminasas (TGP o ALAT) y la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) en pacientes tratados, en comparación con el grupo control en el que se empleó placebo.⁵

Probuco: fármaco hipolipemiante con propiedades antioxidantes que ha mostrado utilidad en normalizar las GP y mejorar la histología de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, pero en muestras pequeñas.¹

Ezetimibe: medicamento que disminuye el colesterol por bloqueo de su absorción intestinal. Se han realizado estudios en modelos animales que han mostrado una respuesta favorable en la disminución de la esteatosis y la fibrosis en la HGNA.¹

Atorvastatina: es un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que ha mostrado mejorar los niveles de transaminasas y de lípidos en suero, e incluso la histología, en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en dosis de 20 mg al día.⁵

Pravastatina: atenúa el estrés oxidativo por represión de la expresión del factor de crecimiento tumoral y mejora la esteatosis y la fibrosis en los modelos animales. Se ha empleado en dosis de 20 mg al día.⁵

A pesar de estos reportes, *Soto González* y otros (2008) consideran que el uso de agentes hipolipemiantes en la enfermedad hepática grasa no alcohólica es controvertido y aún no bien definido.⁷ Por su parte, *Riley* y otros (2008) concluyen, en una investigación en 71 pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) y dislipidemia, que la pérdida de peso mejoró la HGNA y los consejos dietéticos y los medicamentos hipolipemiantes pueden ser beneficiosos en estos pacientes, incluso si la pérdida de peso programada no es alcanzada. Plantean, además, que las estatinas mostraron ser seguras y eficaces en este grupo.²⁶

- Fármacos para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano.

Probióticos: El sobrecrecimiento bacteriano puede desempeñar un papel en el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica a través de la producción de alcohol endógeno. Este incrementa la permeabilidad intestinal a productos bacterianos del intestino tales como lipopolisacáridos que constituyen endotoxinas. Incrementa así las concentraciones de citocinas en la vena portal e incrementan la inflamación hepática. Tanto el etanol como los lipopolisacáridos son hepatotóxicos y estimulan la liberación de TNF α .⁵

Algunos antibióticos y probióticos han sido usados en un intento por alterar la flora intestinal y por consiguiente reducir la carga de citoquina. En modelos animales los probióticos han reducido la concentración y la inflamación hepática; pero, como concluyen *Lirussi* y otros, la falta de ensayos clínicos aleatorios hace imposible apoyar o refutar el tratamiento con probióticos para los pacientes con hígado grasoso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica.²⁷

Se ha descrito que un probiótico, el VSL No. 3, puede disminuir los factores inflamatorios tanto en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica como con cirrosis hepática alcohólica.²⁸ *Velayudham*, *Espósito* y otros (2009), citados por *Cheung* y *Sanyal*,¹² reportan que el probiótico VSL No. 3 limita el daño oxidativo e inflamatorio hepático en modelos animales de hepatopatía grasa no alcohólica, posiblemente por la vía de la modulación de la expresión de colágeno y la alteración de la señal del factor beta de crecimiento.

- Terapéuticas novedosas.

Entre las terapéuticas alternativas, evaluadas o en estudio en los últimos años, se ha descrito el *Diisopropylamine dichloroacetate*, un producto derivado de

plantas con propiedades sobre la diferenciación y proliferación celular y efecto vasodilatador.²⁹

La hierba china YHK (YojoHenshiKo) ha mostrado poseer propiedades antioxidantes, hipoglicemiantes, antifibróticas e hipolipemiantes. En estudios experimentales con modelos animales YHK previene la esteatohepatitis no alcohólica, promueve la pérdida de peso, disminuye las transaminasas y reduce la grasa visceral. YHK ha mostrado ser seguro en una pequeña muestra de pacientes con una significativa reducción de las transaminasas, pero retornaron a las cifras iniciales, cuatro semanas luego de suspender el medicamento.³⁰

Resveratrol, una fitoalexina, se produce de manera natural por diversas plantas, en respuesta a la agresión por bacterias y hongos. *In vitro* ha mostrado, entre otras acciones, mejoría en la acumulación de triglicéridos y en la resistencia a la insulina.³¹

Acarbosa, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, empleado en el tratamiento de la diabetes mellitus, ha mostrado incrementar la sensibilidad a la insulina así como a la adiponectina.³² Un complejo de cobre con ácido nicotínico ha sido empleado para el tratamiento de la HGNA. Según *Salamaa* y otros el complejo de cobre puede servir como un agente químico restaurador de hepatocitos con degeneración grasa y renovador de su estructuras y funciones. Sin embargo, ellos mismos reconocen que se requieren ensayos clínicos para una mejor evaluación del complejo de cobre en seres humanos.³³

Una nueva línea de medicamentos conocidos como glitazars ha dado esperanzas para el manejo del síndrome metabólico, por sus beneficios en el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Estos fármacos son agonistas duales para el receptor alfa e Y de la actividad proliferativa del peroxisoma. Su desarrollo fue detenido luego de un pequeño incremento de eventos cardiovasculares, pero se ha retomado. Estos medicamentos funcionan de manera similar a las tiazolinedionas, también conocidas como glitazonas, pero con menos reacciones adversas del tipo de la ganancia de peso y el edema. Tal vez en un futuro pudieran convertirse en fármacos útiles en la hepatopatía grasa no alcohólica.¹

Vilar Gómez y otros (2009) realizan un ensayo clínico con Viusid, un suplemento nutricional, en cuya composición entran moléculas con propiedades potencialmente antiinflamatorias y antioxidantes tales como zinc, ácido glicirrizínico, ácido ascórbico y ácido fólico, sobre la base de los cuales plantean su potencial mecanismo hepatoprotector. Ellos concluyen que, según sus resultados, el tratamiento con dieta y ejercicio conllevó una notable mejoría de las alteraciones hísticas de la HGNA, pero que el empleo del Viusid incrementó la mejoría histopatológica de la esteatosis y la inflamación.³⁴

Cheung y *Sanyal* (2010) hacen referencia a medicamentos que están a nivel experimental en modelos animales y citan algunos estudios como los siguientes:¹² *Amini* y otros (2009) comunican que el producto *Teucrium polium* posee una alta actividad antioxidante, mejora el perfil lipídico, disminuye los niveles de aminotransferasas y refuerza la actividad enzimática la reductasa y la peroxidasa del glutatión. *Cheng* y otros (2009) describen que el *Magnesium isoglycyrrhizinato* protege contra la lipotoxicidad inducida por ácidos grasos libres en un modelo animal de esteatosis mediante la reducción del daño mitocondrial. *Abdelmalek* y otros (2009) retoman la Betaína, donador de

metilos para la remetilación de la homocisteína, y concluyen que su uso en modelos animales mejora los parámetros metabólicos y la esteatosis.

PERSPECTIVAS: ENFOQUE GENÉTICO Y GEN ASOCIADO A NASH ¿TERAPIA GÉNICA EN EL FUTURO?

En la *Digestive Disease Week* (DDW), efectuada en mayo del 2010 en Nueva Orleans, Estados Unidos, se discutió y validó el primer gen asociado a la esteatohepatitis no alcohólica. Es una mutación denominada gen dP y PLA-3, según muestran trabajos presentados y publicados recientemente, como el de *Gutiérrez-Grobe* y otros.³⁵ Este gen, P y PLA-3, subyace en el desarrollo de la esteatosis hepática y su progresión a la esteatohepatitis y la cirrosis.¹² De manera que ahora podremos ser capaces de identificar aquellas personas con riesgo de desarrollar formas más severas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Naturalmente hay otros factores, tanto ambientales como genéticos. Ellos pueden determinar la evolución. Reportes como estos nos hace plantear la posibilidad de una terapia génica en el futuro.

PRINCIPAL RETO TERAPÉUTICO

Obtener un medicamento efectivo, eficaz y eficiente, sin efectos secundarios considerables y con un costo razonable. Necesario sobre todo en: pacientes con hepatopatía grasa idiopática o cuya causa no puede ser erradicada o tratada de forma eficiente; pacientes con serios impedimentos físicos o mentales; pacientes con factores de riesgo genético o ambientales de difícil control y con probabilidad de progresión a formas más severas.

Se concluye que mientras no se disponga de suficientes evidencias, se deben reservar los fármacos para estudios controlados o para casos seleccionados. La modificación del estilo de vida, una dieta adecuada y la práctica diaria de una actividad física moderada constituyen el pilar básico del tratamiento. Cuando esto falle, se valorará el uso de fármacos o incluso la cirugía. A propósito de estas consideraciones es oportuno recordar el siguiente fragmento del Juramento Hipocrático:

"Que he de seguir la forma de tratamiento que de acuerdo con mi mejor saber y discernimiento considere mejor para beneficio de mis pacientes, absteniéndome de todo aquello que pueda ser peligroso o dañino".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McNear S; Harrison S. Current Status of Therapy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease; *Ther Adv Gastroenterol*. 2009; 2(1): 29-43.
2. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842-5.
3. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005; 54: 303-6.

4. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2002;37:154-60.
5. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: Diagnosis and treatment of Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008(5):503-22.
6. Carter-Kent C, Zein N, Feldstein A. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease Progression to Steatohepatitis: Implications for Treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008;103 (4):1036-42.
7. Soto González A; Prada Vigil A; Delgado Blanco M; Buño Soto M; Bellido Guerrero D. Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica: su interrelación y estudio. *Rev Esp Obes.* 2008(6):317-28.
8. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:970-4.
9. Comar KM, Sterling RK. Review article: drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:207-15.
10. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician.* 2006;73:1961-9.
11. Chan H, De Silva J, Leung N, Lim SG, Farrell G. The Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How Should We Manage Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease in 2007. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(6):801-8.
12. Cheung O, Sanyal A. Recent Advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(3):202-8.
13. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic F. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2010;12:189-92.
14. Filippatos TD; Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):457-68.
15. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2004;292:1724-37.
16. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Fármacos que mejoran la resistencia insulínica para el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008.
17. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic Steatohepatitis *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009;29(2):172-82.
18. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 1. Art No: CD004996; 2007.

19. Sanyal A. Pioglitazone vs. Vitamin E vs. Placebo for the Treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis (PIVENS) trial. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [citado: 27 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907929#t=articleTop>
20. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Ácidos biliares para el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*; 2008(4). Oxford Cochrane Plus [Internet]. 2007 [citado: 27 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.update-software/CD005160.pdf>
21. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids in Health and Disease*. 2010; 9:42. Disponible en: <http://www.lipidworld.com/content/9/1/42>
22. Satapathy S, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma B, Sarin S. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 634-8.
23. Lubel J, Herath Ch, Burrell L, Angus P. Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(9): 1327-38.
24. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 40: 1222-5.
25. Miccoli R, Bianchi C, Penno G, Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders. *Future lipidology*. 2008; 3(6): 651-64.
26. Riley P, Sudarshi D, Johal M, Benedict A, Panteli J, et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(3): 374-81.
27. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probióticos para el hígado graso no alcohólico y/o la esteatohepatitis (revisión Cochrane traducida). 2010(1). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008.
28. Younossi ZM. Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(1): 2-12.
29. Lu L, Zeng M, Mao Y, Chen C, Fu Q, Wang J, et al. Diisopropylamine dichloroacetate in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter random double-blind controlled trial, *Chinese J Hepatol*. 2005; 13: 92-5.
30. Chande N, Laidlaw M, Adams P, Marotta P. Yo Jyo Hen Shi Ko (YHK) improves transaminases in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized pilot study. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 1183-9.
31. Shang J, Chen L, Xiao F, Sun H, Ding H, Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29: 698-706.

32. Ochiai H, Ooka H, Shida C, Ishikawa T, Inoue D, Okazaki R. Acarbose treatment increases serum total adiponectin levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008; 55: 549-56.
33. Salama R, Nassar A, Nafady A, Mohamed H. A novel therapeutic drug (Copper Nicotinic Acid Complex) for non-alcoholic fatty liver; *Liv Internat.* 2007; 27(4): 454-64.
34. Vilar Gómez E, Rodríguez de Miranda A, Gra Oramas B, Arús Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 999-1009.
35. Gutiérrez-Grobe Y, Villalobos-Blázquez I, Canizales-Quinteros S. A Pnpla-3 gene polymorphism is associated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Mexican patients. New Orleans, Louisiana: Program and abstracts of Digestive Disease Week (DDW). May 1-5, 2010; Poster S1855.

Recibido: 12 de octubre de 2012.
Aprobado: 4 de diciembre de 2012.

Dr. C. *Agustín Mulet Pérez*. Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin".
Holguín, Cuba.
Correo electrónico: agustin@hvil.hlg.sld.cu