

Terapias actuales y emergentes en el hígado graso no alcohólico

Current and emergent therapies in the non-alcoholic fatty liver

Dr. Alfredo Arredondo Bruce; Dra. Jacqueline Amores Carraté; Dr. Gustavo Guerrero Mejías

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni Camagüey, Cuba.

RESUMEN

El incremento de la obesidad, del síndrome metabólico y su subsiguiente manifestación hepática, el hígado graso no alcohólico, se ha convertido en una enfermedad muy común en la práctica médica. Muchos pacientes con esta enfermedad enfrentan complicaciones relacionadas con el síndrome metabólico en otros órganos y sistemas. Un significativo grupo de ellos presentan una forma más agresiva del hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, con el riesgo de desarrollar cirrosis hepática y cáncer de hígado. Estos pacientes son generalmente asintomáticos, la enfermedad evoluciona encubierta, se hace el diagnóstico positivo por una biopsia de hígado. Una vez diagnosticado no existe un tratamiento que haya mostrado ser universalmente eficaz y los que muestran algún beneficio presentan muchos efectos adversos. Estos deben ir dirigidos a la disminución de la resistencia a la insulina, así como a combatir la necroinflamación y la fibrosis hepática. Estos incluyen las modificaciones a los estilos de vida, terapias quirúrgicas, y farmacológica. Esta revisión se focaliza en las actuales terapias y las potencialmente futuras de la esteatohepatitis no alcohólica.

DeCs: hígado graso; estilo de vida; cirrosis hepática; obesidad; literatura de revisión como asunto.

ABSTRACT

The prevalence of obesity and the metabolic syndrome (MS), and subsequently the hepatic manifestation of MS, non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), has become a common entity in clinical practice. Most patients with NAFLD face medical complications related to metabolic syndrome in other organs and systems; however, a small but significant group of patients with a most aggressive form of fatty liver: the non alcoholic steatohepatitis (NASH), with the risk of developing cirrhosis and liver cancer. These patients are generally asymptomatic, often this disease goes unrecognized. This is particularly true for NASH, where liver biopsy is currently required to make the diagnosis. Once diagnosed, no treatment has been shown to be universally efficacious and those that show some benefit present side effects. These ones should be directed to decreasing insulin resistance as well as to fight necroinflammation and hepatic fibrosis. The treatment also includes lifestyle modification, surgical therapies, and pharmacotherapy. This review focuses on current and potential future therapies for non-alcoholic steatohepatitis.

DeCs: pathy liver; life style; liver cirrhosis; obesity; review literature as topic

INTRODUCCIÓN

Zelman fue el primero en describir la existencia de enfermedad hepática en hombres obesos en 1952. Posteriormente en 1958 Westwater y Fainer confirmaron la presencia de disfunción hepática y de la morfología del hígado en estos pacientes. Se confirmó también que estos parámetros mejoraban al bajar de peso.¹ Sin embargo, no fue hasta 1980 que se acuñó el término de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) por Ludwig y col,² quienes describieron los cambios patológicos usados actualmente.

El rápido incremento de la prevalencia en Estados Unidos, Europa y partes de Asia,³ ha llevado al desarrollo de un amplio rango de estados que van desde hígado graso hasta la esteatohepatitis; con un curso histopatológico benigno (aunque datos actuales sugieren un vínculo con las enfermedades cardiovasculares),⁴ hasta su progresión a la cirrosis con una frecuencia mayor del 10 % en aproximadamente 20 años,⁵ por lo que se necesitan urgentemente terapias para el NASH. En esta revisión se trató de revisar las terapias actuales y de futuro en esta enfermedad.

Patogenia

El desarrollo de los conocimientos sobre el NASH se basa en la teoría inicial de los dos golpes o momentos. El primero es el resultante de la resistencia a la insulina y a la leptina. Esto lleva al flujo de ácidos grasos libres al hígado, con trastornos en la regulación de la lipogénesis hepática, el incremento de la oxidación de los ácidos grasos libres y disminución de la secreción de triglicéridos hepáticos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad. ⁶ El segundo golpe sería la progresión a la esteatohepatitis relacionado con el estrés oxidativo el cual promueve la peroxidación de los lípidos y la producción de citoquinas proinflamatorias, que llevan a la inflamación y la fibrosis.

Datos recientemente debatidos apuntan a los nefastos efectos de la resistencia a la insulina tanto periférica como hepática, siendo éste el proceso patogénico que lleva a la esteatosis y esteatohepatitis, actuando tanto los factores genéticos y del medio ambiente. Aunque las vías específicas que llevan a la inflamación no están claramente definidas, existen evidencias que apoyan el papel de la desregulación del metabolismo de los lípidos por la resistencia a la insulina y la concomitante alteración de las citoquinas. ⁷

El estrés oxidativo produciría la liberación de catepsinas lisosomales, la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico, la apoptosis celular produciendo así la inflamación que activaría las células estrelladas (células de Ito) y la deposición de colágeno en los sinusoides hepáticos, siendo muy variable la posibilidad del hígado de reparar y recuperarse de este daño. ⁸

Modalidades terapéuticas

Los progresos en el desarrollo de terapias en años recientes para el NAFLD se basan fundamentalmente en la lucha contra la resistencia a la insulina tanto periférica como intrahepática. Se basa fundamentalmente en cambios dietéticos, ejercicios, pérdida de peso y farmacoterapia. Adicionalmente se usan agentes que reducen el estrés oxidativo y/o la apoptosis o con propiedades cito protectoras. Se sugiere, además, el tratamiento de los otros componentes del síndrome metabólico como son la HTA, (Hipertensión Arterial) Diabetes Mellitus o las dislipidemias.

Modificaciones de los estilos de vida

En los EE.UU. y en otras partes del mundo desarrollado, la obesidad y la subsiguiente resistencia a la insulina ha alcanzado proporciones epidémicas con cerca de 1.7 billones de personas en riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el sobre peso, y una resistencia a la insulina en la población general que ronda el 45 %. ^{8, 9}

Las razones de este dramático cuadro son multifactoriales e incluyen el incremento de consumo de siropes con alto contenido de fructosa, carbohidratos procesados, y

ácidos grasos saturados con una disminución del consumo de leche y de ácidos grasos mono o poli insaturados. ^{10, 11}

La intervención dietética y el ejercicio constituyen la primera línea del tratamiento. La dieta que induce la pérdida de peso está asociada con cambios psicológicos que resultan en la mejoría de la resistencia a la insulina, reducción del tejido adiposo, la inflamación y el aporte de ácidos grasos libres por el hígado. Sorpresivamente las investigaciones sobre cambios dietéticos y pérdida de peso en pacientes con NASH son escasos, aunque se cree que una modesta pérdida de peso de un 10 % resulta en una mejoría de las aminotransferasas, la esteatosis hepática, inflamación y fibrosis. ¹¹⁻³ Estudios preliminares muestran mejoría de las aminotransferasas con la pérdida de peso, aunque sólo pocos tienen seguimiento histológico. ¹⁴

Farmacoterapia

Debido a que los cambios de estilo de vida son difíciles de mantener por largo tiempo son necesarias otras modalidades terapéuticas como la farmacoterapia o a la cirugía. Al utilizar la hipótesis de los dos golpes se han identificado varios objetivos para la farmacoterapia, que incluyen mejoría en la resistencia a la insulina, disminución del estrés oxidativo, disminución de la fibrosis hepática y mejoría del síndrome metabólico, promoviendo la pérdida de peso.

Metformina

La metformina, usada comúnmente en el tratamiento de la diabetes, mejora los niveles de glucosa al disminuir la producción de glucosa por el hígado y un incremento en la utilización de la misma por el músculo esquelético. La metformina en el tratamiento de NAFLD ha producido resultados muy variables.

Lin y col¹⁶ estudiaron una población de ratas ob/ob C57BL-6, quienes presentan genéticamente un déficit de leptina. Como resultado de la pérdida del gen de supresión del apetito. Ellos son pronos a la insulino resistencia, hiperinsulinemia e hígado graso, al ser tratadas con metformina disminuyeron la hepatomegalia, las aminotransferasas y la esteatosis.

Marchesini y col ¹⁷ trataron a 20 pacientes con NASH diagnosticados por biopsia hepática, con metformina 500mg tres veces al día por cuatro meses. Se observó significativa mejoría en la insulinoresistencia y los niveles de aminotransferasas, al normalizándose en un 50 % de los pacientes tratados, disminuyendo el volumen hepático por ultrasonido en un 20 %.

Subsecuentemente Bugianesi y col ³ siguieron 110 pacientes con NAFLD por un período de 12 meses: 55 tratados con metformina 2000mg, 28 con vitamina E, y 27 con dieta. Las aminotrasnferasas mejoraron en asociación a la pérdida de peso, y el grupo tratado con metformina mostró los mejores resultados bioquímicos en análisis multivariados, la biopsia post tratamiento realizada en 17 pacientes

tratados con metformina mostraron cambios significativos en la grasa hepática, procesos necroinflamatorios y fibrosis, lo que aunque es prometedor aún los datos son incompletos.

Un estudio Turco ¹⁸ de 36 pacientes de hígado graso diagnosticados por biopsia y tratados con metformina 850mg dos veces al día por seis meses. Además de dieta hipocalórica no se mostraron significativos cambios en la actividad necroinflamatoria o la fibrosis. Un estudio previo con 15 pacientes ¹⁹ usando metformina 20mg/kg/día por 48 semanas, mostró mejoría de las aminotransferasas inicialmente. Sin embargo, regresó a los valores previos al tratamiento después de tres meses y en diez pacientes sólo se mostró una ligera mejoría de los cambios necroinflamatorios y la fibrosis. Basado en estos datos se cree que se necesitan más estudios caso/control para mostrar la verdadera eficacia de esta droga en el NAFLD.

Tiazolidinediones

Las tiazolidinediones (TZDs) es otra clase de medicamento antidiabético que ha sido ampliamente estudiado en el tratamiento del NASH, entre ellos se encuentra la pioglitazona, y rosiglitazona. Estos actúan como agonistas del activador del receptor del proliferador peroximal, (PPAR). Producen un aumento en la oxidación de los ácidos grasos y disminución de su síntesis dentro del hígado, resultando en una mejoría en la sensibilidad a la insulina tanto en el músculo esquelético como dentro del hepatocito. Este es uno de los mecanismos que explican la utilidad de este medicamento en los pacientes con NASH. ²⁰⁻³

Estudios iniciales como el hecho por Neuschwander-Tetri y col ²¹ trataron 22 pacientes con rosiglitazona por 48 semanas, mostrando mejoría tanto en la sensibilidad a la insulina como en la histología hepática. Este trabajo padece de ser muy pequeño y hubo regreso a los niveles previos de aminotransferasas a los seis meses de discontinuar el medicamento.

Belfort y col ²² demostraron una significativa mejoría en estos pacientes tratados con dieta baja en calorías y pioglitazona v/s dieta y placebo, (n = 55) por seis meses. No se demostró mejoría de la fibrosis hepática, aunque el período de tratamiento fue muy corto. Aithal y col ²³ siguieron 78 pacientes afectados de NASH, por 48 semanas tratados con pioglitazona v/s placebo. Se encontró al final mejoría en la histología hepática, incluyendo la fibrosis.

Otro estudio terminado recientemente comparó 75 pacientes tratados con metformina, rosiglitazona (TSDs) o dieta y ejercicios solamente. Se encontraron beneficios metabólicos e histológicos en el grupo de TSDs. ²⁴ No obstante, los beneficios bioquímicos obtenidos se mantienen seis meses después de discontinuar

la terapia. Este trabajo fue criticado por un seguimiento inadecuado y un 40 % de los pacientes se negaron a la segunda biopsia hepática.

Recientemente el estudio FLIRT,²⁵ siguió 63 pacientes afectados de NASH y tratados con rosiglitazona v/s placebo por un año. Mostró mejoría significativa de los niveles de aminotransferasas, sensibilidad a la insulina y la esteatosis hepática en el grupo estudio, aunque no mostró mejoría en otros parámetros histológicos.

Los efectos adversos de las TSDs deben mencionarse debido a que pueden limitar la aplicación de esta droga, al menos como monoterapia. Se ha observado incremento del peso corporal, generalmente entre 2 a 5Kg, que no siempre recupera su peso original al suspender la droga. Adicionalmente se observa edemas en miembros inferiores en más de un 5 % de los pacientes tratados. Este medicamento está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva,²⁵ con posibles ataques cardíacos con el uso de rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline, Mississauga, Ontario, Canada)²⁶⁻⁸

Finalmente se observa un aumento de la frecuencia de osteoporosis en mujeres post menopáusicas.³⁴

Las ZDs no son una panacea pero son una esperanza para el tratamiento de los pacientes portadores de NAFS, siempre unido a la dieta y ejercicios.

Análogos de las incretinas

Otra nueva clase de medicamentos, son los agonistas del receptor 1 glucagon-like protein, que ha mostrado una gran utilidad en el tratamiento de la diabetes. Es también beneficioso en el NASH. Esta clase de medicamentos actúan como análogos de las incretinas. Promueven la secreción de insulina al suprimirse inadecuadamente la secreción de glucagón, disminuyendo el vaciamiento gástrico y aumentando la sensación de saciedad. Además producen ligera pérdida de peso, las náuseas son su principal efecto secundario, lo que limita las dosis inyectables de esta droga.²⁹ Estudios preliminares en modelos animales portadores de hígado graso, además de casos reportados en humanos, vienen mostrando una mejoría de las aminotransferasas y disminución de la esteatosis hepática, aunque son necesarios más estudios al respecto.³⁰

Estatinas

El importante role que han jugado los inhibidores de la reductasa 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG CoA), conocidos mundialmente con estatinas, en la disminución de la mortalidad dentro de los pacientes portadores de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, es inobjetable.³¹ Dicha acción en enfermos portadores de enfermedad hepática crónica o anomalías de las

aminotransferasas, es menos claro, primero debido a muchas alusiones acerca de su hepatotoxicidad e incremento de las enzimas hepáticas.³²

El daño hepático incluye: 1, elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas, 2, daño hepático agudo, y 3, insuficiencia hepática fulminante (extremadamente raro).³¹ No se ha encontrado asociación clínica ni histológica entre las elevaciones de las aminotransferasas, sin incremento de la bilirrubina y daño hepático agudo o crónico.³² En la mayoría de los pacientes estas elevaciones no progresan o regresan a su línea basal sin necesidad de discontinuar el tratamiento.⁴³ El daño hepático generalmente aparece con el uso de las estatinas con otras medicaciones como son el ezetimibe.³²

Cuando se considera usar estatinas en los pacientes con NAFLD se debe tener en cuenta que presentarán fluctuaciones en los niveles de aminotransferasas, independientemente tenga daño hepático o no.^{31, 33}

En un reciente estudio multicéntrico, a doble ciega con 326 pacientes portadores de hiperlipidemia y enfermedad hepática crónica compensada, incluyendo NAFLD y hepatitis crónica tipo C, fueron tratados con altas dosis de pravastatina v/s placebo, por 36 semanas. No se observó cambios sustanciales en los niveles de ALT en ambos grupos.³³ Adicionalmente pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas por NAFLD al comienzo del tratamiento no aumentaron el riesgo de hepatotoxicidad comparado con el grupo el grupo control.³⁴

En un estudio piloto comparando biopsias hepáticas antes y después en cuatro pacientes con NASH tratados con pravastatina por seis meses (45), en tres pacientes hubo mejoría en el grado de inflamación y en uno mejoró el grado de esteatosis.

En un reciente estudio en Suecia, en 68 pacientes se repitió la biopsia, 10 y 16 años después del diagnóstico de NAFLD, mostrando los mismos que a pesar del alto índice de masa corporal y la altas frecuencia de diabetes, estos pacientes mostraron un a alto índice de reducción de la esteatosis hepática después de recibir tratamiento con estatinas,³⁵ lo que sugiere beneficios de este tratamiento en pacientes portadores de hígado graso.

Medicaciones cito protectoras y antioxidantes

A pesar de que se han propuesto drogas que mejoren la resistencia a la insulina y los parámetros metabólicos, otras clasificadas como hepatoprotectoras o antioxidantes también han sido estudiadas. Estos medicamentos reducen es estrés oxidativo y disminuyen la inflamación hepática, mostrando efectos beneficiosos en pacientes portadores de NASH.³⁶

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un componente natural del jugo biliar, con una seguridad probada y usado en varias enfermedades del hígado. Ha mostrado

propiedades protectoras que incluyen la estabilización de la membrana y efectos cito protectores. El UDCA mejora no sólo la bioquímica hepática sino los cambios histológicos en pacientes colestasis hepática.³⁶

En un estudio piloto comparando UDCA y clorfibrate,³⁷ en pacientes diagnosticados de NASH histológicamente, el grupo UDCA mostró significativa mejoría de las aminotransferasas y el grado de esteatosis histológica, comparados con el grupo clorfibrate.³⁷ Igualmente 8 de 12 pacientes portadores de NASH y tratados con UDCA por seis meses normalizaron las enzimas hepáticas, aunque no se obtuvo seguimiento histológico.

Estos estudios iniciales no han sido respaldados por otros estudios multicéntricos. Una reciente investigación con 107 pacientes diagnosticados de NASH, fueron tratados con UDCA v/s placebo por dos años.³⁷ No obstante, existe una significativa mejoría en la histología, de un 40 % en la esteatosis y un 21 % de reducción de fibrosis, los datos fueron muy similares al grupo control.

Aunque el interés por el UDCA como monoterapia ha decaído, quizás unido a otras drogas tenga efectos beneficiosos. Se reportó un paciente portador de NASH, diabetes y psoriasis tratado con UDCA y pioglitazona. Este presentó una significativa mejoría en las aminotrasferasas y en la esteatosis y fibrosis histológicas,³⁶ este role como terapia coadyuvante necesita evaluaciones posteriores.

Debido a que el estrés oxidativo es parte del estrés de la mitocondria y el retículo endoplásmico, los antioxidantes han tomado parte como una terapia más. Dos estudios relativamente pequeños en niños obesos con aminotransferasas elevadas y aumento de la ecogenicidad hepática, fueron tratados con Vitamina E,³⁷ se mostraron resultados dispares.

Lavine y col³⁸ encontraron que la vitamina E administrada por un período de 5.2 meses como promedio, normaliza las aminotransferasas y los niveles de fosfatasa alcalina. Igualmente Vajro y col³⁹ mostraron diferencias en pacientes tratados con vitamina E v/s placebo por cinco meses.

En la población adulta, un estudio de 16 pacientes a los que se les realizó biopsia con diagnóstico de NASH, fueron tratados con cambios del estilo de vida, con vitamina E y sin ella, por un período de 12 semanas, (no se demostró mejoría significativa en los niveles de enzimas séricas hepáticas).

Un estudio de 45 pacientes usando vitamina E y vitamina C, para mejorar la acción antioxidante v/s placebo, no demostró mejoría enzimática ni histológica a los seis meses. Biopsias repetidas a posteriori mostraron mejoría de la fibrosis en el grupo estudio. Esto sugiere un posible role de la vitamina E en esta enfermedad, lo que debe ser demostrado por estudios mayores.

Betaine es un medicamento que incrementa los niveles de S-adenosyl-L-methionine (SAM). Juega un importante papel en la integridad de la membrana celular y protección del hepatocito, por lo que ha sido estudiada en pacientes portadores de NASH. En modelos animales de hepatitis alcohólica el uso de betaine aumentó en cuatro veces el contenido de SAM protegiendo contra la posible infiltración grasa.⁴² El tratamiento por un año con betaine en diez pacientes portadores de NASH, mejoró significativamente los niveles de transaminasas séricas, así como la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis.⁴³ Es generalmente seguro y bien tolerado, por lo que está pendiente de futuras investigaciones.

A pesar de estos dudosos resultados los antioxidantes pueden tener efectos intracelulares y en la membrana celular que necesitan estudios adicionales.

Pérdida de peso

Aunque algunos medicamentos mejoran la resistencia a la insulina, también reducen el estrés oxidativo y disminuyen la fibrosis. Aunque se afirma que los mejores resultados se obtienen con la pérdida de peso, como resultado de los cambios de los estilos de vida mencionados anteriormente, existen varios medicamentos e intervenciones quirúrgicas que ayudan a ello.

Orlistat

El orlistat ha sido el medicamento más estudiado de este grupo para su posible uso en el NASH. Inhibe la lipasa gástrica y pancreática, la cual es necesaria para convertir los triglicéridos en ácidos grasos libres, inhibiendo la absorción del 30 % de los triglicéridos ingeridos en la dieta, estudios piloto con orlistat y dieta han mostrado mejorías en las aminotransferasas así como la esteatosis y la inflamación.

⁴⁴

Dos estudios controlados caso/control con pacientes tratados entre seis y nueve meses, demostraron una significativa mejoría en la esteatosis hepática con el uso de orlistat. Sin embargo, la mejoría en la inflamación o necrosis histológica y las enzimas hepáticas sólo se observó en los pacientes con un 9 % de reducción del peso. Estos, en ambas investigaciones, perdieron un promedio de 6 A 8 % de su peso. Se muestra un aparente beneficio del orlistat en el tratamiento del hígado graso, en función de inducir la pérdida de peso corporal.

Rimonabant

El sistema endocannabinoide (EC) está relacionado con la regulación del apetito y el peso corporal. En relación a la obesidad este sistema parece estar mal regulado y como tal representa un nuevo objetivo en el Tratamiento del NASH. El sistema EC, se encuentra dentro una red de receptores y ligandos así como en la síntesis y degradación de enzimas que modulan los ligandos.⁴⁶ El receptor del cannabinoide tipo 1, (CB1) se encuentra en todo el cuerpo y su activación incrementa la

lipogénesis hepática, la síntesis de ácidos grasos en los adipositos y la disminución de la adiponectina.

El rimonabant es un antagonista selectivo del receptor CB1 que ha mostrado que disminuye la lipogénesis hepática e incrementa la saciedad, los niveles de adiponectina y la captación de glucosa. De esta forma mejora los niveles de insulina y el perfil lipídico.^{46, 47} Este agente fue inicialmente desarrollado como un medicamento para perder de peso y estudiado en dos grandes investigaciones controladas: el rimonabant in Overweight/Obesity (RIO), en Europa (RIO- Europa), y en Norte América (Rio-North América). Se incluyeron 1 507 y 3 040 pacientes respectivamente, por dos años, con un promedio de pérdida de peso de aproximadamente 6kg en los pacientes tratados, v/s 1-2Kg en el grupo placebo.^{48,}

⁴⁹

La mejoría en el metabolismo de los pacientes que recibieron rimonabant fue notable, incluyó disminución de las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, mejoría de la sensibilidad a la insulina (con resolución del síndrome metabólico en un tercio de los pacientes). Dos estudios compararon el rimonabant con placebo en pacientes portadores de hiperlipidemia (RIO-Lipids)⁴⁹ y diabetes (RIO-Diabetes). Se produjo la pérdida de peso de 3 a 6kg después de un año de tratamiento, pero lo más notable fue la mejoría del perfil lipídico, la hemoglobina glicosilada (HgA1C), la adiponectina, y la proteína C reactiva. Estos cambios superan lo esperado solamente por la pérdida de peso por lo que se puede inferir la acción directa de este medicamento directamente en el NASH.

Estudios preliminares en animales, unidos a reportes de casos aislados han sugerido los beneficios de la terapia con rimonabant en el NASH.⁵⁰ El efecto secundario más frecuente son los síntomas psiquiátricos, incluyendo la depresión, aunque esto se observa fundamentalmente en pacientes con historia de enfermedades mentales previas.

Intervenciones quirúrgicas

Debido a la abrumadora carga que conlleva la obesidad y los cambios metabólicos inherente a la misma, así como la dificultad de perder de peso sólo con cambios de estilos de vida, el número y la calidad de cirugía bariátrica crecen dramáticamente. El entusiasmo por la misma como un tratamiento potencial de el NAFLD, fue inicialmente truncado debido a las evidencias de que el bypass yeyuno- ileal empeoraba el NAFLD. Posteriormente Kral y col⁵¹ usaron la desviación biliopancreática, mostró mejoría de la esteatosis, pero hubo resultados variables con respecto a los cambios fibróticos. Estos decepcionantes resultados iniciales cambiaron totalmente con la evolución de la cirugía bariátrica ocurridos con el

bypass gástrico en Y de Roux y la aplicación de bandas gástricas a través del laparoscopio.

Numerosos estudios han demostrado una mejoría significativa de la esteatosis, el daño hepático y la fibrosis. Se ha demostrado una resolución del NASH en un 75 al 100 % de los pacientes, sin embargo, no todos los resultados son positivos y, la evidencia colectiva, que una pequeña cantidad de pacientes pueden empeorar la esteatohepatitis o la fibrosis. No obstante, está clara la evidencia de la mejoría significativa del NASH con la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad morbosa.

CONCLUSIONES

La epidemia global de obesidad como resultado de los cambios de vida sedentarios y el incremento del uso de carbohidratos procesados, han llevado al dramático incremento del hígado graso no alcohólico, la acumulación de grasa en el hepatocito con el subsecuente estrés oxidativo, la inflamación que lleva a la fibrosis y que puede evolucionar a la cirrosis y promover el desarrollo del hepatocarcinoma.

Las estrategias de tratamiento van desde las modificaciones de los estilos de vida, al uso de agentes farmacológicos y hasta a terapias quirúrgicas invasivas, para tratar de contrarrestar la enfermedad hepática crónica. Estas modalidades muestran resultados variables, con mayores o menores efectos adversos, costo y riesgos. Actualmente no existe una terapia ideal para estos pacientes, se necesitan futuras investigaciones y posibles terapias combinadas para lograr los beneficios histológicos, con mínimos efectos adversos. Para la multitud de pacientes actualmente afectados por la obesidad y la enfermedad hepática crónica, investigaciones multidisciplinarias tratan de optimizar este trastorno metabólico con las mejores alternativas posibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34:686-693.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.

3. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
4. Singh SP. Non-alcoholic fatty liver disease: the unfolding monster?. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:199-201.
5. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007;56:1760-1769.
6. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007;91:1125-1149.
7. Bloom SR, Kuhajda FP, Laher I. The obesity epidemic: pharmacological challenges. *Mol Interv* 2008;8:82-98.
8. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB. Fast food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36-42.
9. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O. Fast-foodbased hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008;57:649-665.
10. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004;27:205-209.
11. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:695-698.
12. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993-999.
13. Cave M, Deaciuc I, Mendez C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007;18:184-195.
14. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53: 413-419.
15. Suzuki A, Lindor K, St Saver J. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.
16. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
17. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.

18. Tock L, Prado WL, Caranti DA. Nonalcoholic fatty liver disease decrease in obese adolescents after multidisciplinary therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1241-1245.
19. Harrison SA, DiBisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003;63:2379-2394.
20. Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-525.
21. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38(4):1008-1017.
22. Belfort R, Harrison SA, Brown K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
23. Aithal GP, Aithal GP, Thomas JA. A randomized double blind, placebo controlled trial of one year of pioglitazone in non-diabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46(1):295.
24. Thomas JA, Kaye P. A randomized double blind, placebo controlled trial of one year of pioglitazone in nondiabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:295.
25. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized, placebo-controlled FLIRT trial. *Gastroenterology* 2008; 135:100-110.
26. Nissen SE, Wolski K. The effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular issues. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
27. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007;41:2014-2018.
28. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2007;298:194-206.
29. Tushuizen ME, Brunck MC, Pouwels PJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006;26:1015-1017.
30. Baggio LL, Huang Q, Cao X, Drucker DJ. An albuminexendin-4 conjugate engages central and peripheral circuits regulating murine energy and glucose homeostasis. *Gastroenterology* 2008;134:1137-1147.
31. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47:135-141.
32. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:597-613.

33. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C.
34. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
35. Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:838-839.
36. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
37. Vajro P, Mandato C, Franzese A. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:48-55.
38. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-738.
39. Vajro P, Mandato C, Franzese A. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:48-55.
40. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38:413-419.
41. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
42. Barak AJ, Beckenhauer HC, Junnila M, Tuma DJ. Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty infiltration. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:552-555.
43. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-2717.
44. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639-644.
45. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003;98:926-930.

46. Banasch M, Goetze O, Schmidt WE, Meier JJ. Rimonabant as a novel therapeutic option for nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2007;27:1152-1155.
47. Woods SC. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *Am J Med* 2007;120:S19-S25.
48. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397.
49. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiovascular risk factors in overweight or obese patients - RIO North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
50. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.
51. Kral JG, Thung SN, Biron S. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.

Recibido: 9 de febrero de 2009

Aprobado: 17 de febrero de 2009

Dr. Alfredo Arredondo Bruce: Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Amalia Simoni" Camagüey, Cuba. alfredoab@finlay.cmw.sld.cu