

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Non alcoholic steatohepatitis (NASH)

Emmanuel Coronel M.¹, Martín Coronel C.²

¹ Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador

² Hospital Monte Sinai. Cuenca, Ecuador

Recibido: 30-07-2015 Aprobado: 16-09-2015

RESUMEN

En la presente revisión mostramos lo último sobre la etiología, epidemiología, fisiopatología, historia natural, cuadro clínico, tratamiento y complicaciones de la esteatohepatitis no alcohólica.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico; Hígado graso; Trasplante de hígado (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

In this review we show you all the advances in ethiology, epidemiology, physiopatology, natural history, clinic aspects, treatment and complications of non alcoholic steatohepatitis.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Fatty liver; Liver transplantation (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) han sido asociadas con lesiones crónicas del hígado que pueden llevar a un cuadro de cirrosis hepática y terminar en hepatocarcinoma, previamente está la esteatosis y necro inflamación con eventual fibrosis. Ludwig acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en el año 1980, como un término de mayor exactitud para los problemas de tipo inflamatorio. Para otros padecimientos un tanto inespecíficos, histológicamente, se mantuvo el nombre de hígado graso no alcohólico (HGNA).

La etiología de las enfermedades del hígado, especialmente de la cirrosis, ha sido asociada tradicionalmente al excesivo consumo de alcohol y a los virus hepatotrópicos, principalmente a los virus C y B, sin embargo en la actualidad se conoce que el alcoholismo crónico intenso con ingesta de más de 180 gr, por día durante 10 años en el hombre y la mitad en la mujer, sólo produce cirrosis en alrededor del 10%, el virus B en el 2-3% y el virus C en un 20%, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), produciría cirrosis entre el 15-20%. Los índices de hepatitis en el Ecuador para la hepatitis B son del 1-2% y para la hepatitis C menor al 1%, es decir que desde éste punto de vista, estas enfermedades serían de un riesgo bajo para el desarrollo de la cirrosis, no así, el elevado número de diabéticos, síndrome metabólico y esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico (HGNA) que es muy frecuente entre los países latinoamericanos y que se consideran predisponentes para el desarrollo de EHNA^(1,2).

El hígado graso no alcohólico y el desarrollo de carcinoma hepatocelular en EE. UU., del

2004 al 2009, se incrementó anualmente en aproximadamente el 5%.

En un estudio de cohorte de 2200 adultos de diferentes etnias, 1100 afro-americanos 700 caucásicos y 400 hispanos en el condado de Dallas-Texas, EE. UU., se introdujeron algunas variables de estudio, como sobrepeso, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, consumo de alcohol y uso de medicamentos⁽¹⁻³⁾. Un subgrupo de 375 pacientes sin estas variables fue identificado, a éste grupo se le realizó una espectroscopia para identificar la cantidad de grasa intrahepática, este análisis demostró que los adultos sanos tenían una pequeña cantidad de grasa <5,5%, de tal forma que la esteatosis fue definida como la cantidad mayor del 5,5% de grasa, de esta manera los demás sujetos fueron estudiados de acuerdo al factor de riesgo y grupo étnico. Los resultados de este estudio (*Dallas Heart Studio*) encontró un promedio de esteatosis hepática del 31%. Las transaminasas séricas y los marcadores de lesión hepática, fueron normales en la mayoría de individuos con esteatosis. Los hispanos mostraron el 45% de hígado graso, los afro-americanos el 24% y los caucásicos el 33%; los hispanos asociaron más hígado graso con síndrome metabólico⁽⁴⁻⁶⁾.

En el grupo caucásico se observó mayor frecuencia de esteatosis en el grupo masculino. 42% vs. 24% en el femenino, los otros grupos no tuvieron diferencias. La esteatosis hepática no alcohólica, tiene una prevalencia que oscilaría en los EE. UU., entre 5,5 y 31%, de acuerdo con los Estudios Dallas y Clark, basado en transaminasas y correlacionado con síndrome metabólico.

Estudios recientes refieren que cerca del 25% de la población de los Estados Unidos esportadora de hígado graso y de estos el 2-3% tendrían EHNA.

Citar como: Coronel E, Coronel M. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):58-65.

Por otro lado el HGNA, es de 3-10 veces más prevalente que la hepatitis C (1,8%) (7-9). HGNA es un problema médico en ascenso en cualquier edad y rango social, con una prevalencia del 9,6% entre adolescentes y preadolescentes y 34% entre pacientes de 30 a 65 años de edad (10).

En un estudio de 26,527 sujetos bajo chequeo médico la prevalencia de HGNA fue de 31% en hombres y 16% en mujeres (11-15).

La prevalencia de HGNA en Indios-Americanos y Alaska-Nativos es más baja, rangos de 0,6% a 2,2% (15-17).

Dos estudios japoneses han reportado una tasa de incidencia de 3,1% y 8,6% casos de sospecha de HGNA (18).

La prevalencia por histología es del 20-51% en dos diferentes estudios (19,20).

La EHNA, está asociada con adiposidad central o abdominal, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular, que a menudo pueden cursar juntas; la resistencia a la insulina es muy alta en los individuos con síndrome metabólico (20).

Se ha demostrado que la prevalencia de HGNA se incrementa con la edad (21,22). Hay datos que sugieren que el hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, apnea del sueño, y el síndrome de ovario poliquístico, son importantes factores de riesgo para la presencia de HGNA.

El tejido adiposo es considerado un reservorio de la grasa y un importante órgano endocrino secretor de múltiples moléculas, entre ellas factores inflamatorios, (lipotoxicidad). Los desórdenes que ocurren en el síndrome metabólico es el resultado de una producción anormal de citoquinas que regulan la respuesta inflamatoria, mayor incremento de sustancias pro inflamatorias en relación con las antiinflamatorias. Figura 1.

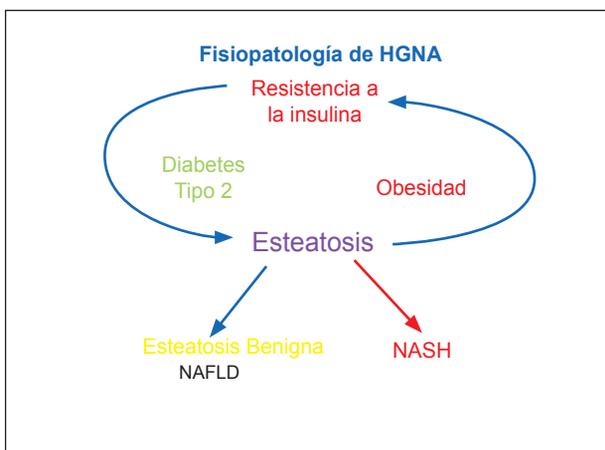


Figura 1. Esteatosis hepática no alcohólica.

La sobre nutrición conduce directamente a la esteatosis hepática y a la obesidad, situación ésta que lleva a la inflamación del hepatocito, por incremento de leptina, mayor resistencia a la insulina, esto produce un aumento de los ácidos grasos libres, colesterol hepático y esteatosis hepática. Por otro lado hay un aumento del stress oxidativo a nivel del retículo endoplásmico que a su vez activa la hepcidina que incrementa la captación de hierro hepático aumentando el colesterol del hígado.

Los mecanismos de daño celular en el hepatocito, pueden ser de dos tipos, mecanismos de daño directo, relacionado con la citotoxicidad de los hepatocitos por excesiva acumulación de ácidos grasos intrahepatocitarios con disrupción de la membrana en muy altas concentraciones (efecto detergente), inhibición de la Na/K ATPasa y desregulación del calcio intracelular y daño indirecto por efectos cito tóxicos de la per oxidación lipídica de los ácidos grasos (23).

El hígado graso no alcohólico (HGNA), es asintomático en la mayoría de casos, excepcionalmente hepatomegalia, los exámenes de laboratorio rutinarios no aportan alteraciones de la función hepática pero se puede encontrar una dislipidemia, las imágenes de la ecosonografía pueden indicar refringencia por acumulación de grasa intrahepática y más recientemente el fibroscan que puede cuantificar la grasa hepática y la fibrosis.

La definición de Hígado graso no alcohólico (HGNA), requiere que haya evidencia de esteatosis hepática ya sea por método de imagen (ecografía), fibroscan o por histología y que no haya causas secundarias para acumulación de grasa intrahepática, como consumo de alcohol, uso de medicación esteatogénica o desórdenes hereditarios. En la mayoría de los pacientes el HGNA, está asociado con factores de riesgo metabólicos tales como la obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia. Hay dos formas el HGNA y la EHNA, (esteato hepatitis no alcohólica) conocido también como NASH por las siglas en inglés (*non alcoholic steato hepatitis*), que es la infiltración de grasa intrahepática, más inflamación del hígado, abalnamiento de los hepatocitos y/o fibrosis (9,24).

CAUSAS COMUNES DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA SECUNDARIA

Esteatosis macro vesicular

- Excesivo consumo alcohol.
- Hepatitis C (genotipo 3).
- Enfermedad de Wilson.
- Lipodistrofia.
- Caquexia.
- Nutrición parenteral.
- Abetalipoproteinemia.
- Medicaciones (v.g., amiodarone, metotrexato, tamoxifen, corticoesteroides).

Esteatosis Micro vesicular

- Síndrome de Reye.
- Medicaciones (valproato, medicinas anti-retroviral).
- Falla hepática aguda del embarazo.
- Síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*): hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo número de plaquetas.
- Errores innatos del metabolismo. p. ej., deficiencia LCAT, (lecitina-colesterol-acetil-transferasa).
- Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol, LDL [¶]Enfermedad de Wolman. (deficiencia de la enzima lisosomal lipasa ácida (AL); ésta enzima es una glicoproteína encargada de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos en el paso de sangre periférica a la célula, particularmente cuando estos forman lipoproteínas de baja densidad- LDL).

Errores innatos del metabolismo (EIM): por lo general se presentan en el período neonatal o en la infancia pero puede ocurrir en cualquier momento, incluso en la edad adulta. La comprensión de las principales manifestaciones clínicas de los errores innatos del metabolismo proporciona la base para saber cuándo hay que considerar el diagnóstico. Un alto índice de sospecha es más importante para hacer el diagnóstico, el tratamiento de emergencia con éxito depende de la pronta iniciación de la terapia dirigida a la estabilización metabólica.

HISTORIA NATURAL

La evolución de los cambios histológicos hepáticos en pacientes con HGNA y EHNA ha sido investigada por varios estudios, pero estos generalmente incluyen un menor número de pacientes y una duración relativamente modesta de seguimiento ^(4,7). Sin embargo, es generalmente aceptado que los pacientes con esteatosis simple tienen una muy lenta progresión histológica, mientras los pacientes con EHNA pueden exhibir progresión histológica a la cirrosis. Los resultados a largo plazo de los pacientes con HGNA y EHNA se han reportado en varios estudios ^(25,26).

Sus conclusiones pueden resumirse como sigue:

- (a) Pacientes con HGNA han aumentado en mortalidad general en comparación con controles.
- (b) La causa más común de muerte en pacientes con HGNA, y EHNA es la enfermedad cardiovascular, y
- (c) Pacientes con EHNA tienen una tasa de aumento de la mortalidad relacionada con alteraciones del hígado. Otra pieza de evidencia indirecta que apoya la naturaleza progresiva de EHNA está en las características de la cirrosis criptogámica. Los pacientes con cirrosis criptogámica tienen desproporcionadamente alta prevalencia de riesgo metabólico (diabetes tipo 2,

obesidad, síndrome metabólico). Las biopsias hepáticas de pacientes con HGNA, con frecuencia muestran una o más características de EHNA, algunos estudios han demostrado la pérdida de características histológicas de HGNA con el desarrollo de cirrosis ^(14,15,17).

Los pacientes con HGNA están en mayor riesgo de Carcinoma hepato celular (CHC), pero este riesgo es probablemente limitado a aquellas personas con avanzada fibrosis y cirrosis. Varios estudios investigaron la historia natural de EHNA en la cirrosis en comparación de los pacientes con hepatitis C con cirrosis ⁽²⁷⁾, se observó una menor tasa de mortalidad y descompensación en los pacientes con cirrosis originada en EHNA en comparación con pacientes de hepatitis C y cirrosis.

Esteato hepatitis no alcohólica (EHNA) tiene un componente inflamatorio, con su representación clínica, caracterizada por hepatomegalia dolorosa, malestar general, alza térmica, astenia, hiporexia, dolores musculares, náusea, vómito y en algunas ocasiones hipertensión arterial. En el laboratorio, elevación de triglicéridos, y/o colesterol, leucocitosis, hiperglucemia, hipertransaminasemia. Los estudios de imagen pueden reportar hepatomegalia y esteatosis.

Las clasificaciones histológicas incluyen degeneración hepatocitaria por abalanzamiento celular, cuerpos hialinos de Mallory y fibrosis. Pero en los casos en los que se necesita definir con alta precisión cuando es o no esteato hepatitis no alcohólica, se introducen otros parámetros como la fibrosis perivenular, que sumadas a los otros criterios principales, confirmarían la esteatohepatitis no alcohólica.

La cantidad de alcohol que como máximo se podría ingerir para diferenciar entre la esteato hepatitis alcohólica y no alcohólica podría ser una ingesta de 40 gr de alcohol diario en el hombre y 20 gr diarios en la mujer como máximo.

Los “estilos de vida” modernos han hecho que muchos de los padecimientos sean universales, entre ellos la esteatohepatitis no alcohólica, que tiene mucho que ver con los hábitos alimenticios, la composición de los alimentos y la poca actividad física. Las elevaciones inexplicadas de las transaminasas, la acumulación de grasa intrahepática, vista como aumento de la refringencia hepática a la ecosonografía, elevaciones de lípidos en la sangre, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial, se asocian generalmente en lo que hoy se conoce como un síndrome metabólico.

Los mecanismos de daño celular en el hepatocito, pueden ser de dos tipos, mecanismos de daño directo, relacionado con la citotoxicidad de los hepatocitos por excesiva acumulación de ácidos grasos

intrahepatocitarios con disrupción de la membrana en muy altas concentraciones (efecto detergente), inhibición de la Na/K ATPasa y desregulación del calcio intracelular y daño indirecto por efectos cito tóxicos de la per oxidación lipídica de los ácidos grasos ⁽²³⁾.

Dos factores derivados de la grasa, la adiponectina (anti inflamatorio) y el FNT alfa, (pro inflamatorio) parecen ser dos importantes mediadores, en el daño hepático, en individuos con síndrome metabólico. La adiponectina interactúa con los receptores en el hepatocito para inhibir la respuesta a los ácidos grasos, mientras estimula la oxidación de los ácidos grasos y la exportación de lípidos. Esta acción de la adiponectina inhibe la acumulación de grasa en el hepatocito, ello aumenta la sensibilidad a la insulina. El FNT-alfa es una citoquina pro-apoptótica que juega un rol importante en el reclutamiento de células inflamatorias para dañar los tejidos, también promueve la resistencia a la insulina, interesantemente la adiponectina y el FNT, son mutuamente antagonistas, la aparición de una inhibe a la otra ⁽²⁸⁾.

El tejido adiposo provee una importante fuente de ácidos grasos libres que activa señales para la producción de FNT alfa en los hepatocitos, que en su momento inactiva la adiponectina. Este hecho promueve la acumulación de grasa en el hígado y la resistencia a la insulina. Los esfuerzos para remover estos lípidos en exceso incrementa el metabolismo de los lípidos, lo que lleva a un aumento en la generación de especies oxígeno reactivas (ROS); el FNT por él mismo, genera más especies oxígeno reactivas (ROS). La exposición de los hepatocitos a especies oxígeno reactivas (ROS), genera un estado de stress oxidativo que es compensado por defensas anti-oxidantes incrementadas, sin embargo si estas defensas son anuladas la muerte de los hepatocitos se incrementa. Por esta razón el síndrome metabólico resulta de un imbalance de las citoquinas entre FNT alfa y la adiponectina, esto se ha demostrado en estudios en animales y en humanos. La administración de un antioxidante como la vitamina E, había demostrado ser beneficioso en NASH. Hay muchas fuentes de estrés oxidativo como el citocromo p 450, oxidación paroxismal-B, disfunción mitocondrial y citoquinas inflamatorias ⁽²⁹⁾.

La disfunción mitocondrial puede dañar la producción de ATP, que es el elemento clave en el mantenimiento de la integridad celular, se ha observado disminución del ATP en NASH y demora en la recuperación de ATP, después de la depleción. Se ha observado también formación de cristales mitocondriales que pueden llevar a la mutación o pérdida de DNA mitocondrial que es esencial para la viabilidad hepatocelular ⁽³⁰⁾.

El hígado es la mayor fuente del sistema inmune innato, cubriendo gran número de macrófagos tisulares

y linfocitos especializados tales como las células NK (Natural Killer), que pueden ser directamente citotóxicas, matando a las células blanco, vía perforina o mecanismos fasL (el ligando Fas (FasL o Apo-1) es una proteína de membrana tipo II de 40 kDa miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) dependientes o indirectamente por elaboración de interferón gamma. Las células Natural Killer realizan una importante función de regulación, balanceando la producción local de linfocitos Th-1 (pro inflamatorios) y Th-2 (anti-inflamatorios) ^(31,32).

En estudios experimentales, se observó que el ratón obeso Ob./Ob. tiene una mutación espontánea del gen que codifica la leptina, que da como resultado un animal leptina deficiente, que lleva a la obesidad y al síndrome metabólico, incluyendo diabetes tipo 2 y dislipidemia por lo que desarrolla NASH espontáneamente a diferencia del ratón delgado que es saludable. La adición de adiponectina en el tratamiento experimental logró mejoría en la resistencia a la insulina, redujo los niveles de ALT, mejoró, la esteatosis hepática, la hepatomegalia, y redujo el FNT alfa, igualmente fue efectiva en revertir la esteatohepatitis inducida por el alcohol en ratones que no tenían deficiencia genética de leptina ⁽³³⁻³⁵⁾. Cuando disminuye la adiponectina 5 microgramos/ml la probabilidad de NASH se incrementa 6 veces y cuando aumenta 2 picogramos/ml de FNT alfa, el riesgo de NASH es el doble ^(16,21). La interacción entre la leptina, norepinefrina y angiotensina, no se conoce bien cómo actúan otros derivados grasos, sobre la fibrosis, tal como la adiponectina y el inhibidor-activador de plasminógeno1. Se ha sugerido experimentalmente que la adiponectina protege de la cirrosis, mientras que el activador inhibidor de plasminógeno1 (PAI1) favorece la fibrogénesis ⁽³⁵⁾. Bloqueando los factores fibrogénicos se conseguiría la regresión de la fibrosis. En un trabajo utilizando Losartán 50 Mg/día, (Yokohama S) un antagonista de los receptores tipo 1 (AT1) de la angiotensina 2, se logró una significativa regresión de la fibrosis.

Es importante en todos los pacientes con EHNA, solicitar pruebas de glicemia en ayunas y una prueba rápida de tolerancia a la glucosa con 75 gr de glucosa y con controles en 1 y 2 horas. La resistencia a la insulina podría aumentar la lesión celular y la inflamación. Recientes estudios han demostrado que por mecanismos moleculares se puede bloquear los receptores hepáticos de insulina. La resistencia a la insulina puede llevar a la acumulación de ácidos grasos intrahepáticos y sus metabolitos que activan las isoformas de *protein kinasa C*. La *protein kinasa C* cataliza la fosforilación de serina/treonina del receptor de insulina, alterando la intermediación de los sustratos receptores de insulina. En las personas obesas interviene también el factor de necrosis tumoral alfa, provocando la transición de esteatosis a esteatohepatitis. El paso de esteatosis

a esteatohepatitis sobreviene cuando los hepatocitos pierden la capacidad de almacenar la grasa por un exceso de captación. Estos ácidos grasos entonces se vuelven tóxicos por un proceso de lipocitotoxicidad, en donde intervendría el stress oxidativo para producir inflamación vía el factor Kappa.

Shih-WeiLai, se refiere a un artículo de Miyake *et al*, mostrando que el índice de masa corporal (IMC), es un factor que se usa para predecir la presentación de hígado graso. Los niveles *cutt off* de IMC son 23 Kg/m² para hombres y 22,2 Kg/m² para mujeres y que de acuerdo con el incremento de IMC, se incrementa el riesgo de hígado graso. Con un índice de masa corporal superior a 27 Kg/m², hay la probabilidad ($p < 0,001$) de desarrollar HGNA ^(16,21,36,37).

TRANSPLANTE HEPATICO EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

Con la epidemia de la obesidad y el síndrome metabólico cerca al 33% en la población de EE. UU. NASH sería una indicación para trasplante hepático en los siguientes años. En la actualidad NASH es la segunda indicación para trasplante hepático, detrás de hepatitis en los EE. UU. ⁽³⁸⁾.

EHNA Y RIESGO CARDIOVASCULAR ⁽²²⁾

En un importante estudio de 2343 pacientes diabéticos con esteatosis, de Michael A. Dunn ⁽³⁹⁾, no se logró establecer un riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes, diagnosticados de esteatosis por tomografía hepática haciendo una comparación con la densidad del bazo.

Más recientemente se ha profundizado el estudio de estos pacientes observando que la mortalidad incrementada de pacientes con HGNA, es en primer lugar el resultado de una enfermedad cardiovascular y en menor proporción por las enfermedades hepáticas ⁽⁴⁰⁾. El incremento del stress oxidativo en pacientes cardiológicos y hepáticos representa un estado fisiopatológico compartido ^(11,25). Varias estrategias terapéuticas enfocadas a reducir el estrés oxidativo en pacientes con HGNA han sido desarrolladas, lamentablemente con resultados contradictorios ^(41,42).

Estudios que evalúan la asociación entre pacientes EHNA y enfermedad renal crónica, refieren que hay un riesgo cardiovascular en estos pacientes ⁽⁴³⁾.

HGNA ha permanecido como un componente del síndrome metabólico y está asociado con un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

El estrés oxidativo, la inflamación, dislipidemia, insuficiencia renal, grasa visceral, bajos niveles de adiponectina, distribución ectópica del tejido adiposo, disfunción endotelial, y dislipidemia postprandial son los principales factores que llevan a agravar el curso de HGNA así como a acelerar el proceso de aterosclerosis y desarrollo de enfermedad cardiovascular (arritmias, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, eventos vasculares cerebrales). Estos pacientes deben ser candidatos a tratamientos agresivos de su enfermedad hepática y de su problema cardiovascular. Muchos pacientes morirán por eventos cardiovasculares antes que del padecimiento hepático ⁽⁴⁴⁾.

TRATAMIENTO

EHNA es una enfermedad común que puede progresar a cirrosis. Actualmente no está establecido el tratamiento para esta enfermedad.

Sanyal y cols. ⁽⁴⁵⁾ realizaron un estudio con 247 pacientes adultos con EHNA y sin diabetes para recibir pioglitazona 30 mg diarios (80 sujetos), Vit. E 800 UI diarias (84 sujetos) o placebo (83 sujetos) por 96 semanas. El resultado primario fue una mejoría en las características histológicas de los pacientes con NASH. El score estuvo estandarizado y compuesto por varios criterios: esteatosis, inflamación lobular, abalonamiento celular de los hepatocitos y fibrosis. La Vitamina E, comparada con el placebo estuvo asociada a una alta tasa de la mejoría de EHNA 43% vs. 19% $p=0,001$. Pero la tasa de Pioglitazona comparada con placebo no fue significativa en el nivel preestablecido ($p=0,001$) 34% vs. 19% $p=0,04$. La alanina sérica y la aspartato amino transferasa, se redujeron con la Vit E y la Pioglitazona, comparado con placebo, ($p < 0,001$ para ambas comparaciones) y ambos agentes estuvieron asociados a reducción de esteatosis ($p < 0,005$ para Vit E y 0,001 para pioglitazona. La inflamación lobular ($p=0,02$ para Vit E y $p=0,004$ para pioglitazona). No hubo mejoría para la fibrosis. Los sujetos con pioglitazona ganaron más peso. Las tasas de otros efectos colaterales fueron similares en los tres grupos.

La vitamina E, fue superior al placebo para el tratamiento de EHNA en pacientes adultos con diabetes.

En conclusión, no hubo beneficio de la pioglitazone sobre el placebo en el resultado primario, pero si hubo algunos beneficios en resultados secundarios. El hígado graso no alcohólico(HGNA) y la esteato hepatitis no alcohólica (EHNA o NASH), son causas comunes de elevación de las enzimas hepáticas en la población general. Recientes reportes han demostrado que el uso de inhibidores de hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductasa (statinas), reducen los niveles de transaminasas.

En un meta análisis basado en dos investigaciones, lamentablemente con pocos pacientes y alta posibilidad de error, se vió que las estatinas mejoran los niveles de amino transferasas séricas así como la imagen del ultrasonido, ninguno de los estudios reportó mejoría histológica o cambios relacionados con la morbi mortalidad. Sin embargo se podría justificar su uso en pacientes con hiperlipidemia, diabetes o síndrome metabólico ⁽⁴⁶⁾.

Los n-3 ácidos grasos poli insaturados, reducen la resistencia a la insulina, la lipogénesis y la inflamación, que son las características de la EHNA. Ethyl-eicosapentanoic acid (EPA-E) es un ácido graso poli insaturado que reduce la hipotrigliceridemia. Este estudio metacéntrico en Norte América, incluye sujetos con HGNA y EHNA, estudio doble ciego, randomizado, placebo-controlado para EHNA con EPA-E. Ingresaron pacientes con diferentes grados de esteatosis, inflamación y fibrosis, la conclusión es que EPA-E no tiene efecto sobre la fibrosis, pero si logra disminuir los triglicéridos. No se observaron efectos nocivos ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Ninguna terapia farmacológica ha demostrado efectividad en el tratamiento de hígado graso y EHNA, que está caracterizado por resistencia a la insulina, esteatosis, y necro inflamación con o sin fibrosis centrolobulillar. La pioglitazona es una tiazolindiona que disminuye la resistencia a la insulina y mejora el metabolismo de la glucosa y el metabolismo lipídico en la diabetes mellitus tipo 2. En el estudio se randomizaron 55 pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 y EHNA, confirmado con biopsia, se asignaron a dieta hipocalórica (reducción de 500 k/cal/día de la dieta normal para mantener el peso corporal) más pioglitazona 45 mg/día o una dieta hipocalórica más placebo. Antes y después del tratamiento se evaluó las características histológicas, el contenido de grasa hepática por espectroscopía de resonancia magnética y la variación de la glucosa durante la prueba de tolerancia (glucosa marcada con C14 dado con una carga oral de glucosa y glucosa 3H dada por infusión intravenosa). Dieta más pioglitazona mejoró el control glicémico y la tolerancia a la glucosa ($p < 0,001$) normalizó la AST (40% vs 21% $p = 0,04$) y disminuyó la ALT (58% vs 34% $p = 0,001$) disminuyó el contenido de grasa hepática (54% vs. 0%, $p < 0,001$) y se incrementó la sensibilidad a la insulina (48% vs. 14%, $p = 0,008$). Se asoció con mejoría de la esteatosis ($p = 0,003$), necrosis y balonamiento ($p = 0,02$), y la inflamación ($p = 0,008$). Los sujetos del grupo pioglitazona tenían gran reducción de la necro inflamación (85% vs. 38%, $p = 0,001$), pero la fibrosis no difiere del grupo placebo. ($p = 0,08$). Fatiga y leve edema de extremidades inferiores fue observado en el grupo de pioglitazone. En conclusión la pioglitazona logra mejoría en todo excepto en la fibrosis ⁽⁵⁰⁾.

Aunque no hay agentes farmacológicos aprobados para el tratamiento del HGNA, la Vitamina E (pacientes sin DMT2) y pioglitazona (en pacientes con y sin DMT2), han demostrado resultados consistentes en algunas investigaciones randomizadas controladas ⁽⁵¹⁾.

Dos nuevos fármacos podrían ser incorporados como tratamientos para EHNA (péptido similar al glucagón tipo 1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonista (GLP-1 RA) es una hormona derivada de la transcripción de un gen llamado proglucagón cuya función fisiológica se fundamenta sobre la concentración sanguínea de glucosa. GLP-1 es el producto de un gen llamado proglucagón en las células L del intestino. Su secreción es dependiente de la presencia de nutrientes en la luz del intestino delgado. Los agentes que causan o estimulan la secreción de GLP-1 incluyen los carbohidratos, las proteínas y los lípidos. Una vez que el GLP-1 alcanza la circulación, tiene una vida media de solo 2 minutos, debido a la rápida degradación por parte de la enzima dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4I), sus funciones: aumenta la secreción de insulina, aumenta la masa de las células beta, incrementa la expresión del gen de la insulina, controla la saciedad ⁽⁵²⁾. En un metanálisis se refiere la utilidad de GLP-1 para reducir esteatosis, inflamación y fibrosis ⁽⁵²⁾.

La cirugía bariátrica si bien mejora algunos elementos como pérdida de peso, riesgo cardiovascular, en personas adultas, no se ha demostrado un directa relación de utilidad con la EHNA ⁽²⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, et al. [The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.](#) *Hepatology.* 2007;46(4):1091-100.
- Galassi A, Reynolds K, He J. [Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis.](#) *Am J Med.* 2006;119(10):812-9.
- Angulo P. [Nonalcoholic fatty liver disease.](#) *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. [Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults.](#) *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. [The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease.](#) *Ann Intern Med.* 2005;143(10):722-8.
- Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, et al. [Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000.](#) *Prev Med.* 2004;39(1):197-206.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. [Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease \(NAFLD\) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity.](#) *Ann Med.* 2011;43(8):617-49.
- Tsai CH, Li TC, Lin CC. [Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease.](#) *South Med J.* 2008;101(9):900-5.
- Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. [Chronological development of elevated](#)

- aminotransferases in anonalcoholic population. *Hepatology*. 2005;41(1):64-71.
10. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608-12.
 11. Wild SH, Byrne CD, Tzoulaki I, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, et al. Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):604-9.
 12. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
 13. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:205-10.
 14. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):960-7.
 15. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Dig Dis Sci*. 2008;53(5):1358-63.
 16. Lai SW, Liao KF. Body mass index and nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):549.
 17. Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Stamm ER, Hanley AJ, Norris JM, Chen YD, et al. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1240-6.
 18. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
 19. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43(5):1145-51.
 20. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1848-53.
 21. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Koizumi M, Tokumoto Y, et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol*. 2013;48(3):413-22.
 22. Laxmi Misra V, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):50-5.
 23. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med (Lond)*. 2007;7(2):119-24.
 24. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722-8.
 25. Mercer JC, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Morgan PJ, et al. Coexpression of leptin receptor and prepro-neurotrophin Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 1996;8(10):733-5.
 26. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):897-907.
 27. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-402.
 28. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;47(2):239-44.
 29. Marcos A, Fischer RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation*. 2000;69(11):2410-5.
 30. Williams CD, Stenger J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
 31. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
 32. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
 33. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-61.
 34. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5.
 35. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
 36. Lai HC, Lin T, Lai SW, Liao KF. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in a hospital-based study. *Tzu Chi Med J*. 2008;20(3):213-7.
 37. Sugimoto K, Takei Y. Clinicopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2011;41(10):911-20.
 38. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2012;256(4):624-33.
 39. Dunn MA, Behari J, Rogal SS, O'Connell MR, Furlan A, Aghayev A, et al. Hepatic steatosis in diabetic patients does not predict adverse liver-related or cardiovascular outcomes. *Liver Int*. 2013;33(10):1575-82.
 40. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608-12.
 41. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*. 2011;54(4):1208-16.
 42. Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, Perri L, Albanese F, Pastori D, et al. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World J Hepatology*. 2015;8(10):1325-36.
 43. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680.
 44. Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8407-15.
 45. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
 46. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and

- non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD008623.
47. Caldwell SH, Crespo DM. [The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease.](#) J Hepatol. 2004;40(4):578-84.
48. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. [Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma.](#) Gastroenterology. 2002;123(1):134-40.
49. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; EPE-A Study Group. [No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial.](#) Gastroenterology. 2014;147(2):377-84.e1.
50. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. [A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.](#) N Engl J Med. 2006;355(22):2297-307.
51. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. [Incretin-based therapies for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis.](#) J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(1):23-31.
52. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. [Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches.](#) Drugs. 2013;73(1):1-14.

Correspondencia: Emmanuel Coronel M.
Universidad de Cuenca- Ecuador
E-mail: emanu_coro@hotmail.com