

Hepatopatía grasa y esteatohepatitis no alcohólica

Dr. Aldo Torre Delgadillo*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El hígado tiene un rol primario en el metabolismo de las hormonas y nutrientes. Las anormalidades metabólicas son comunes en la enfermedad hepática, siendo actualmente el rol de la resistencia a la insulina pivote en la patogénesis del hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Su prevalencia es variable, va desde 2.8% hasta 25% en la población general. En grupos de alto riesgo como obesos y/o diabéticos puede llegar hasta 70-86%.¹ Tomando en consideración los factores genéticos y ambientales que influyen en la historia natural del HGNA, se calcula que hasta 0.3% de los pacientes con predisposición genética pueden desarrollar cirrosis hepática y será una causa importante de enfermedades hepáticas en el futuro.²

FISIOPATOLOGÍA

Un incremento en los ácidos grasos libres del tejido adiposo hacia los órganos no adiposos es el resultado del metabolismo graso anormal, llevando a la acumulación de triglicéridos hepáticos y contribuyendo a un inadecuado metabolismo de la glucosa y compromiso en la sensibilidad de la insulina a nivel hepático y muscular. Varios factores secretados o expresados en los adipocitos contribuyen al inicio de un estado proinflamatorio, el cual puede estar limitado al hígado o incluso alcanzar afección sistémica. Recientemente se ha confirmado una creciente interacción entre genes y factores ambientales a favor de la resistencia a la insulina y la expresión fenotípica del HGNA. La fibrosis avanzada se asocia con múltiples manifestaciones del síndrome metabólico, y el riesgo de progresión de la enfermedad hepática no debe ser infraestimado en individuos con enfermedades metabólicas. Finalmente los agentes terapéuticos con acción sensibilizadora de la insulina a nivel hepático (metformina) o periférico (tiazolidinedionas) son los objetivos terapéuticos actuales, quedando abierto el camino para nuevas opciones de tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con HGNA típicamente se ha enfocado al manejo de las condiciones asociadas tales como obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia.

Reducción de peso

La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, por lo que el HGNA puede verse beneficiado de un programa de reducción de peso.³

Sensibilizadores a la acción de la insulina

Metformina. Diversos trabajos han reportado la utilidad de la metformina en el tratamiento de los pacientes con HGNA,^{4,5} mostrando mejoría en los parámetros metabólicos y valores de enzimas hepáticas.

Tiazolidinedionas. El uso de tiazolidinedionas se ha relacionado con mejoría histológica. Otro agonista de los receptores activadores de peroxisomas gamma; la rosiglitazona ha sido estudiado como estrategia terapéutica en pacientes con EHNA.

Meglitinidas. La nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina, considerado un regulador prandial de la glucemia, altamente fisiológico y que induce un rápido y breve efecto insulinosecretor cuando se administra antes de las comidas.⁶ El grupo que recibió nateglinida mostró cambios bioquímicos e histológicos tendientes hacia la mejoría.

Pentoxifilina. La pentoxifilina es una xantina que inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa,⁷ observando disminución en los valores de transaminasas, así como los indicadores de resistencia a la insulina y los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa, en pacientes bajo tratamiento.

Ácido ursodesoxicólico. El ácido ursodesoxicólico es un epímero del ácido quenodesoxicólico, posee propiedades que protegen al hígado porque ocasiona disminución de los ácidos biliares hidrofóbicos, disminuye la lesión del hepatocito asociada al estrés

oxidativo en pacientes con HGNA y se ha demostrado que disminuye la producción de factor de necrosis tumoral alfa.

Antioxidantes. El uso de diversos antioxidantes ha mostrado cierta utilidad en el manejo del HGNA, dentro de este grupo de fármacos se incluyen: la vitamina E, vitamina C, betaína, N-acetilcisteína y depleción de hierro.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Recientemente ha surgido interés por los efectos del sistema renina-angiotensina en la fisiología hepática, particularmente debido a sus efectos antifibrogénesis, por medio de la inhibición de la proliferación de la célula estelar.⁹ Les administraron losartan (50 mg/día) durante 48 semanas a siete pacientes con EHNA, mostraron mejoría en los marcadores serológicos de fibrosis, mejoría histológica, menor actividad necroinflamatoria (71% de los sujetos), reducción de la fibrosis (57% de los sujetos) y desaparición de los depósitos de hierro (28%).

REFERENCIAS

1. Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1796-801.
2. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4: 52-5.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
4. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
5. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
6. Campbell IW. Nateglinide-current and future role in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1218-28.
7. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 1994; 83: 262-7.
8. Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997; 113: 1069-73.
9. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745-50.
10. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-8.