

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hígado Graso no Alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto

María Gabriela Barisio D' Angelo, Andrea Mariel Actis, Delia Outomuro

RESUMEN

La enfermedad de hígado graso no alcohólica, en inglés non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), es definida como una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos. Presenta una prevalencia mundial de alrededor del 15 al 25%. Los factores de riesgo asociados frecuentemente a NAFLD son obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemia. Por un lado se ha propuesto que una disfunción mitocondrial jugaría un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, se enfoca en el síndrome de insulinoresistencia, única alteración metabólica asociada fuertemente con este cuadro. La enfermedad se sospecha en personas con características de insulinoresistencia como el síndrome metabólico y en aquellos con niveles séricos de transaminasas elevadas. Existen diferentes ensayos no invasivos con marcadores bioquímicos para predecir el desarrollo de fibrosis o de esteatohepatitis. Las opciones terapéuticas en pacientes con NAFLD son limitadas y la pérdida de peso permanece como la terapia más recomendada.

PALABRAS CLAVES: NAFLD, NASH, insulino resistencia, Steato Test, Fibro Test

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-1: 44-50

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), defined as excessive fat accumulation into the hepatocytes, has a prevalence of approximately 15 to 25%. Frequently associated risk factors for NAFLD are obesity, type 2 diabetes and dyslipidemia. It has been proposed that a mitochondrial dysfunction would play a crucial role in the disease development. On the other hand, focus is on insulin resistance syndrome, the only metabolic alteration strongly associated with this malady. The disease is suspected in individuals with insulin resistance characteristics such as metabolic syndrome and also in those with augmented serum aminotransferases levels. Different tests with biochemical markers have been proposed to predict the development of fibrosis or steatohepatitis. Therapeutic options in NAFLD patients are limited and weight lost remains as the most recommended one.

KEY WORDS: NAFLD, NASH, insulin resistance, Steato Test, Fibro Test

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólica se la define como una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos. Actualmente es la afección hepática más común en Estados Unidos, excluyendo aquellas relacionadas con el alcohol y la hepatitis crónica C, con una prevalencia alrededor del 15 al 25% en la población general⁽¹⁾. Se estima que en pacientes obesos, diabéticos y/o dislipémicos estas cifras podrían superar el 90%. Asimismo, debido al incremento de la obesidad en niños y adolescentes, la incidencia de la enfermedad hepática del hígado graso se verá aumentada en las próximas décadas. Algunos estudios señalan que más del 55% de los niños obesos podrían presentar esteatosis hepática⁽²⁾.

Una gran variedad de términos han sido usados para describir esta entidad, tales como: hepatitis grasa, enfermedad hepática alcohólica símil, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética y esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, la expresión "enfermedad de hígado graso no alcohólico" en inglés non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) es el término preferido⁽²⁾.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico presenta un amplio espectro de anormalidades histológicas y clínicas⁽³⁾, con daño hepático que va desde la esteatosis simple y la esteatohepatitis hasta la fibrosis avanzada y la cirrosis^(2,3).

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) representa solo una parte de NAFLD y su prevalencia es del 2-3 % de la población general⁽⁴⁾. A pesar que la esteatohepatitis simple tiene un curso benigno, NASH puede progresar a cirrosis en un 25 % de los pacientes y llevar a la muerte a un 10 % por enfermedad hepática severa⁽¹⁾.

La tendencia global hacia el aumento de la prevalencia de hígado graso debido al estilo de vida moderno, la falta de actividad física, las dietas ricas en grasas y pobre en fibras es un conflicto permanente en la adherencia a las recomendaciones nutricionales y de la salud general⁽¹⁾. Es sabido que en los países desarrollados la ingesta calórica no fue reducida durante el siglo XX de manera tal de ajustarse a un requerimiento menor debido a las comodidades de la vida moderna⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores de riesgo asociados frecuentemente a NAFLD son la obesidad, la diabetes tipo 2 y la dislipidemia. La prevalencia de obesidad en diferentes estudios de pacientes con NAFLD varía entre el 30 y 100 %, la de diabetes tipo 2 entre el 10 y 75 % y la de dislipidemia entre el 20 y 92 %⁽²⁾. La obesidad central pareciera ser un factor de riesgo de mayor importancia para NAFLD⁽⁶⁾.

En el caso de los niños, se han detectado algunos con NAFLD quienes presentan también diabetes tipo 1. La presencia de diabetes aumenta el riesgo y la severidad de NAFLD independientemente del IMC⁽³⁾.

En relación con la dislipidemia, la hipertrigliceridemia puede aumentar el riesgo de NAFLD con mayor preferencia que la hipercolesterolemia⁽²⁾. Antecedentes familiares de esteatohepatitis o cirrosis criptogénica también fueron considerados como factores de riesgo para NAFLD. Se sabe que NAFLD afecta a personas de cualquier edad y de diferentes grupos raciales. Aunque para algunos estudios el típico paciente con NAFLD es una mujer de mediana edad, algunos estudios han demostrado una mayor prevalencia en hombres que en mujeres⁽²⁾.

En Italia, se efectuó un estudio con la finalidad de describir las características del paciente italiano con NAFLD⁽⁷⁾. Para ello se tomaron 305 pacientes con niveles plasmáticos elevados de transaminasas y/o gamaglutamiltranspeptidasa con causa desconocida de daño hepático y fueron seguidos por al menos 12 meses. Se les practicaron rutinas bioquímicas (prueba de tolerancia oral a la glucosa, insulinemia, insulinoreistencia por el modelo de HOMA, antioxidantes plasmáticos, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, interleuquina 10) y estudios histológicos hepáticos. La mayoría de los pacientes eran jóvenes, de sexo masculino con sobrepeso u obesidad, con dislipidemia (20-60%), diabéticos (10,5 %) y con hiperinsulinemia (40 %). El 80 % de los casos presentó histológicamente esteatosis con algún grado de inflamación y fibrosis. Según este estudio, el perfil del paciente italiano típico con NAFLD es un paciente joven, masculino, obeso, no diabético con una incidencia variable de dislipidemia e hiperinsulinemia⁽⁷⁾.

Entre el 15 y 25 % de la población general presenta NAFLD. Su prevalencia aumenta entre un 57,5 % a 74 % en personas obesas y afecta a la población de niños normales en un 2,6 % y entre el 22,5 % y 52,8 % de los niños obesos^(2,3).

En la población de Estados Unidos en el año 2000 se estimaba que 30,1 millones de adultos obesos podían tener esteatosis y alrededor de 8,6 millones podían tener esteatohepatitis. La diabetes tipo 2 afectó el 7,8 % de los adultos de Estados Unidos mientras que el 50 % de los pacientes con diabetes (7,8 millones) tienen NAFLD⁽²⁾. Las cifras de NAFLD en Estados Unidos parecen ser mayores que el 1,8 % de la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C. La asociación de diabetes y obesidad encontró que el 100 % de los pacientes obesos severos con diabetes tenían una leve esteatosis, el 50 % esteatohepatitis y el 19 % cirrosis. Es difícil determinar la prevalencia real de NAFLD ya que muchos de los pacientes no son obesos ni diabéticos y la enfermedad aumenta en niños y adolescentes⁽²⁾.

En la provincia de Guandong, en el sur de China, se estudió la prevalencia de la enfermedad por hígado graso⁽⁸⁾. Entre 3543 pacientes enrolados, 609 presentaron enfermedad por hígado graso (18 % hombres y 16,7 % mujeres). Entre ellos la prevalencia de enfermedad hepática grasa alcohólica confirmada y sospechada fue del 0,4 % y 1,8 % respectivamente mientras que la de NAFLD fue del 15 %. La prevalencia fue mayor en áreas urbanas (23 %) que en las rurales (12,9 %). Después del ajuste por sexo, edad y zona de residencia, la enfermedad alcohólica hepática grasa confirmada y sospechada fue del 0,5 % y 2,3 % mientras que la

de NAFLD fue del 11,7 % en adultos y 1,3 % de NAFLD en niños y adolescentes entre los 7 y 18 años de edad. Los factores de riesgo asociados fueron el sexo masculino, residencia urbana, bajo nivel cultural, hipertensión arterial, IMC, glucemia, circunferencia de la cintura, índice cintura cadera y niveles séricos de triglicéridos⁽⁸⁾.

No hemos encontrado datos sobre la prevalencia de NAFLD en América Latina, donde la dieta es altamente rica en hidratos de carbono y grasas saturadas, condición aceptada para el desarrollo de obesidad y alteraciones en el metabolismo lipídico hepático^(5,6).

ETIOLOGÍA

Teniendo en cuenta las dos formas anatomopatológicas clásicas (esteatosis macro y microvesicular) se describen las siguientes etiologías^(3,4,9):

Esteatosis Macrovesicular: Obesidad; Diabetes tipo 2; Hiperlipidemias; Nutrición parenteral; Enfermedades crónicas; Cortocircuito yeyuno-ileal (sin componente inflamatorio); Tóxicos (tetracloruro de carbono, DDT, fósforo amarillo); Medicamentos (amiodarona, glucocorticoides, vitamina A, estrógenos sintéticos, metotrexate, AZT); Malnutrición calórico proteica (sin componente inflamatorio)

Esteatosis Microvesicular (sin componente inflamatorio): Hígado graso agudo del embarazo; Síndrome de Reye; Enfermedad de los vómitos de Jamaica; Medicamentos (ácido valproico, tetraciclinas, AZT).

Últimamente se han explorado alteraciones genéticas como posibles causas para el desarrollo de NAFLD, tales como polimorfismos en genes que codifican para los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) y otros vinculados al funcionamiento mitocondrial.

PATOGÉNESIS

Existen dos teorías que describen muy bien la patogénesis de NASH^(10,11). En la primera se propone que una disfunción mitocondrial, particularmente en relación con la cadena respiratoria, que jugaría un papel fundamental en el desarrollo de NASH. La mitocondria, principal fuente de energía de las especies, podría inducir la esteatohepatitis debido a la peroxidación de lípidos por el incremento de especies reactivas del oxígeno, por la inducción de citoquinas y de ligandos fas.

Las mitocondrias normalmente producen cantidades relativas del anión superóxido como consecuencia de la reacción directa de los electrones de la cadena respiratoria con el oxígeno. Este anión superóxido es detoxificado a peróxido de hidrógeno mediante la superóxido dismutasa mitocondrial dependiente de manganeso y el peróxido de hidrógeno es detoxificado mediante la glutatión peroxidasa. El aumento de anión superóxido puede saturar la capacidad de detoxificación mediante la superóxido dismutasa, razón por la cual estas especies reactivas del oxígeno buscan otros blancos

moleculares que presenten electrones para aparearse. En tal sentido, los ácidos grasos insaturados y el ADN mitocondrial se constituyen como las moléculas preferidas. La reacción con estas sustancias no corta la cadena de peroxidación sino que la propaga generando cada vez mayor cantidad de especies tóxicas, llevando a la disfunción mitocondrial y a la apoptosis celular. De esta manera, el incremento en la formación de especies reactivas del oxígeno debido a alteraciones de la cadena respiratoria podría explicar en parte la esteatosis no alcohólica⁽¹¹⁾.

La segunda teoría se enfoca en el síndrome de insulinoresistencia, única alteración metabólica asociada fuertemente con NASH⁽¹⁰⁾. El depósito de lípidos, especialmente triglicéridos entre los hepatocitos es un requisito para el desarrollo de NAFLD⁽¹⁾. La acumulación lipídica puede deberse a alteraciones de las vías de síntesis, degradación y secreción en el metabolismo lipídico hepático, generado por la insulinoresistencia. Esta conduce al depósito hepático de grasa por dos mecanismos: lipólisis e hiperinsulinemia⁽¹⁰⁾.

Existen blancos moleculares comprometidos en la inhibición de la acción de la insulina tales como la leptina mediante la defosforilación del sustrato del receptor de la insulina y los ácidos grasos mediante la inhibición de la captación periférica de glucosa^(12, 13).

Niveles elevados de ácidos grasos intrahepáticos proveen una fuente de stress oxidativo que en su mayor parte puede ser responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y cirrosis. Es aquí cuando participan las mitocondrias. La peroxidación de lípidos lleva a la muerte celular con el depósito hialino de Mallory y la consecuente síntesis de colágeno. La inducción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 8 producen la muerte del hepatocito⁽¹¹⁾.

La deficiencia de enzimas de la beta oxidación ha sido reconocida como una importante causa de esteatosis microvesicular y esteatohepatitis. La pérdida de estas enzimas también provoca una hiperactividad de los PPAR-alfa (receptor alfa de la activación de la proliferación de peroxisomas) produciendo un incremento de los mismos. Estos están implicados en la síntesis de la proteína 2 hepática, la cual se encuentra sobreexpresada en el hígado de los pacientes con NAFLD^(2, 14).

Si bien se postulan dos teorías, ambos mecanismos pueden actuar sinérgicamente de forma tal que el primer mecanismo es la insulino-resistencia que lleva a la acumulación de grasa en los hepatocitos y el segundo está dado por las mitocondrias mediante la peroxidación de lípidos, inducción de citoquinas y de ligandos fas^(13,14).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

NAFLD se caracteriza por la acumulación de grasa hepática, pudiendo progresar hacia la cirrosis. Las manifestaciones clínicas dependerán de tres factores: grado de infiltración grasa en el hígado, velocidad de infiltración y causa de la misma.

La enfermedad se sospecha en personas con características de insulinoresistencia como el síndrome metabólico que se asocia a la resistencia insulínica hepática y en aquellos con niveles séricos de transaminasas elevadas, una vez descartadas otras causas de enfermedad hepática⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos^(10, 13) o presentan malestar en hipocondrio derecho; la acantosis nigricans como signo de insulinoresistencia también puede presentarse en niños con NAFLD⁽¹⁾. Otra manifestación clínica es la hepatomegalia^(2, 3).

En numerosos estudios se relacionó el hígado graso con resistencia a la insulina^(12,13). Los criterios del ATP III (Adult Treatment Panel III) para el diagnóstico de síndrome metabólico presentan una sensibilidad del 46% y especificidad del 76% en la detección de la enfermedad en la población general. Los criterios del ATP III para diagnosticar síndrome metabólico son: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-c, hipertensión arterial y glucemias en ayunas superiores a 100 mg%. Las tasas de sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo para NAFLD en el diagnóstico de insulinoresistencia fueron del 73%, 81% y 87%, respectivamente⁽¹²⁾.

El uso de los criterios del ATP III junto con el diagnóstico de NAFLD aumentaba la precisión diagnóstica con un 69 % de sensibilidad. Por tanto, parece ser que en personas sin diabetes ni obesidad, NAFLD se asocia con resistencia a la insulina con respecto a los criterios del ATP III y que la sumatoria de NAFLD y resistencia a la insulina aumentan la gravedad del stress oxidativo y la disfunción endotelial⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en las características histológicas, haciéndose necesaria la práctica de una biopsia, y en la exclusión rigurosa del consumo de alcohol^(3,5,10). Sin embargo, otros elementos a tener en cuenta son:

1) Laboratorio:

Muchos de los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar niveles séricos de transaminasas elevados de leve a moderados⁽¹⁰⁾. La relación AST (aspartatoaminotransferasa)/ALT (alaninaaminotransferasa) habitualmente es menor de 1, pero esta relación aumenta a medida que avanza la fibrosis⁽¹⁾.

Niveles séricos elevados de FAL (fosfatasa alcalina) y gamaglutamiltranspeptidasa pueden presentarse en algunos pacientes a pesar que su grado de elevación es menor al encontrado en la hepatitis alcohólica⁽¹⁾.

Otras anomalías que pueden encontrarse en el laboratorio son: hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia en una etapa cirrótica de NAFLD, detonando la pérdida progresiva de la funcionalidad hepática⁽¹⁶⁾.

En casi la mitad de los pacientes, los niveles de ferritina sérica se presentaron elevados y el 11 % presentó niveles aumentados de la saturación de transferrina⁽²⁾.

2) Estudios por imágenes:

La infiltración grasa del hígado provoca un aumento difuso de la ecogenicidad en la ultrasonografía. Esta tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis y una sensibilidad y especificidad del 77% y 89% respectivamente en detectar fibrosis. En la TAC, la infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima. La esteatosis es difusa en la mayoría de los pacientes con NAFLD pero en ocasiones es focal⁽²⁾.

En dichas circunstancias, la ultrasonografía y la TAC pueden mal interpretarse y confundirse con la presencia de masas hepáticas malignas. En estos casos la RMN puede distinguir las lesiones ocupantes de espacio de la infiltración grasa localizada⁽¹⁾.

En Italia, se efectuó un estudio sobre los cambios hemodinámicos a nivel esplácnico en NAFLD⁽¹⁷⁾. Mediante ultrasonografía, en pacientes con NAFLD, se observó que presentaban hepatomegalia, aumento de la ecogenicidad con una media de velocidad de flujo sanguíneo portal por debajo de lo normal. Posteriormente a una terapia con dieta y metformina se observó una mejoría de la ecoestructura, disminución del tamaño hepático y un aumento de la velocidad sanguínea portal y del flujo sanguíneo significativamente con mejoría del espectro de las venas hepáticas. Se concluyó que los cambios vasculares pueden ser medidos por ecodoppler y que ello es de utilidad para evaluar el curso natural de NAFLD así como para el monitoreo de los efectos benéficos de la terapia⁽¹⁷⁾.

3) Marcadores bioquímicos:

Si bien el diagnóstico de certeza de NAFLD se efectúa por la biopsia hepática se han realizado diferentes ensayos con marcadores bioquímicos para predecir el desarrollo de fibrosis o esteatohepatitis en NAFLD^(16, 18, 19).

En un estudio se evaluó la utilidad de un marcador no invasivo (FIBROTEST)⁽¹⁶⁾ para fibrosis observándose una sensibilidad para la misma del 77% y una especificidad del 98%, concluyendo que se trata de un predictor confiable de fibrosis avanzada. Este test incluye marcadores tales como la alfa2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y gamma glutamiltranspeptidasa. Este test se presenta como alternativa preliminar en aquellos pacientes donde el nivel de transaminasas es normal y biopsia hepática podría resultar una práctica poco ética.

Existe un test no invasivo para evaluar esteatosis (STEATOTEST) en el que además de medir los marcadores del FibroTest le agrega la determinación de AST, glucosa, triglicéridos y colesterol⁽¹⁹⁾.

En otro estudio se evaluó un biomarcador de NASH llamado NASHTEST en pacientes con NAFLD⁽¹⁸⁾. Los resultados demostraron una especificidad para NASH del 94% y sensibilidad del 88%, por lo que se concluyó que NASHTEST es un predictor confiable de la presencia o ausencia de NASH. En este estudio se combinan 13 biomarcadores: edad, sexo, altura, peso y niveles séricos de triglicéridos.

dos, colesterol, alfa2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, gamma glutamil transpeptidasa, AST, ALT y bilirrubina total. De esta manera se evalúa el perfil clínico compatible con síndrome metabólico y la disfunción hepática consecuencia de la invasión grasa al hepatocito^(16, 18, 19).

4) Biopsia hepática:

La biopsia hepática es el método diagnóstico gold standard para las lesiones histológicas de NAFLD y también es esencial para el pronóstico de NASH y para determinar el efecto del tratamiento médico. Histológicamente, el depósito de grasa es macrovesicular y la inflamación de la esteatohepatitis es predominantemente lobular^(3, 10).

El infiltrado inflamatorio de neutrófilos lobular es la característica que distingue a la esteatohepatitis y la diferencia de otras hepatitis crónicas. El depósito de colágeno es perivenular y de los espacios perisinusoidales en la zona 3⁽¹⁰⁾.

NASH es una enfermedad progresiva en más de uno de cada cuatro pacientes y tiene regresión espontánea en menos de uno de cada seis pacientes^(2, 10). La biopsia hepática se caracteriza por incluir: esteatosis, infiltrado inflamatorio celular mixto, degeneración balonzante de los hepatocitos, necrosis, depósito hialino de Mallory y fibrosis⁽²⁾. La combinación de esteatosis, el infiltrado de mononucleares o polimorfonucleares o ambos, la degeneración balonzante del hepatocito y la necrosis puntiforme se conoce con el nombre de esteatohepatitis no alcohólica⁽²⁾.

Un hallazgo de fibrosis en NAFLD, sugiere injuria hepática más avanzada y severa. En un estudio donde se incluyeron 673 biopsias hepáticas, se encontró que en un 66% de los pacientes existía algún grado de fibrosis, en un 25% fibrosis severa (fibrosis septal o cirrosis) y en un 14% cirrosis establecida^(2, 3).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la esteatohepatitis alcohólica por lo que la anamnesis y la relación AST/ALT menor a 1 resultan fundamentales. En principio, el consumo de menos de 20 g/día de alcohol en la mujer y de 80 g/día en el varón, descartaría el diagnóstico de NASH.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para pacientes con NAFLD son limitadas. La pérdida de peso permanece como la terapia más recomendada^(20,21). La infiltración grasa generalmente disminuye con la pérdida de peso en la mayoría de los pacientes. En aquellos pacientes con gran infiltración grasa una rápida pérdida de peso puede promover necro-inflamación, fibrosis portal y estasis biliar⁽²⁾. Asimismo, en pacientes con diabetes y dislipidemia se aconseja el buen control metabólico, aunque no es siempre efectivo para revertir NAFLD⁽²⁾.

El descenso de peso debe ser gradual, con un adecuado control glucémico y de los niveles de lípidos séricos. Debido a que la pérdida de peso es la terapia más aconsejada, se han ensayado estudios con orlistat, una droga efectiva para el descenso de peso⁽²²⁾.

En un estudio se evaluó la eficacia de orlistat administrada durante 6 meses en pacientes con obesidad y NASH confirmado por biopsia. La terapia con orlistat y la dieta se asociaron con la pérdida de peso significativa y la disminución de la hemoglobina glicosilada (HBA1C), de AST y de ALT. Se observó que una reducción del peso de 10 % o mayor mejoró la esteatosis y fibrosis en la mayoría de los pacientes tratados con orlistat durante los 6 meses aunque es necesario efectuar estudios control de mayor duración para evaluar la mejoría histopatológica así como también el costo y eficacia en comparación con la dieta y ejercicios solamente⁽²²⁾.

Orlistat fue evaluado nuevamente a una dosis de 120 mg durante 6 meses en pacientes obesos con diagnóstico de NASH por biopsia hepática. Los resultados obtenidos mostraron que la droga redujo la infiltración grasa en el 70% de los pacientes, mejoró la actividad inflamatoria en 2 grados en el 28% y en 1 grado en el 50% de los pacientes y no efectuó cambios en el 22% de los pacientes⁽²³⁾. También disminuyó el nivel sérico de aminotransferasas, colesterol total, triglicéridos y LDL colesterol respectivamente. El índice de resistencia a la insulina mejoró significativamente mientras que la HBA1C no se modificó. Por lo que se concluyó nuevamente que en pacientes obesos con NASH, la fibrosis hepática y la inflamación mejoraron después de la terapia con orlistat⁽²³⁾.

Dado que la insulinoresistencia juega un rol importante en la patogénesis de NASH, también se ensayaron drogas insulinosensibilizantes como la metformina en el tratamiento de la enfermedad⁽²⁴⁻²⁶⁾.

En un estudio se evaluó la insulinoresistencia y el rol de la metformina en pacientes con NASH. Se estudiaron prospectivamente 25 pacientes con NASH durante un año y medio. Solo 7 de ellos no respondieron durante tres meses a una dieta baja en grasas y calorías, actividad física, reducción de peso y ácido ursodesoxicólico⁽²⁴⁾. Por ese motivo, estos 7 pacientes fueron tratados con metformina durante 6 meses. Los resultados fueron comparados con los del grupo control. 10 de los pacientes estudiados presentaron baja sensibilidad a la insulina y se observaron diferencias significativas en la insulinosensibilidad entre los pacientes con NASH y los voluntarios normales. 13 pacientes (52%) respondieron a la restricción dietética, a la actividad física, reducción de peso y uso del ácido ursodesoxicólico y 4 de los 7 pacientes tratados con metformina normalizaron ALT. De esta manera, como los pacientes con NASH en un alto porcentaje presentan insulinoresistencia, la metformina podría resultar útil en el tratamiento de los mismos⁽²⁴⁾.

Otro estudio evaluó la metformina en pacientes con esteatohepatitis a una dosis de 500 mg tres veces por día durante cuatro meses⁽²⁵⁾. Cuando se los comparó con individuos que no recibieron el tratamiento, se observó que la metformina a largo plazo redujo significativamente la media de los niveles séricos de transaminasas, que retornaron al valor normal en el 50% de los pacientes tratados activamente. También mejoró la insulinoresistencia y el volumen hepático disminuyó un 20%⁽²⁵⁾.

En otro estudio se compararon dos grupos de pacientes, ambos con esteatohepatitis. El primer grupo fue tratado con una dieta baja en grasas y calorías solamente y el segundo grupo con metformina 850 mg más el tratamiento dietético durante 6 meses⁽²⁶⁾. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: la media de las concentraciones séricas de aminotransferasas, los niveles de insulina y péptido C decrecieron significativamente y el índice de insulinoresistencia mejoró en el grupo con metformina. A pesar que muchos pacientes con metformina mostraron mejoría de la actividad necroinflamatoria, no se encontró una diferencia significativa en dicha actividad entre ambos grupos. Los datos sugieren que la mejoría de la insulinosensibilidad con metformina podría contribuir a mejorar la enfermedad hepática en pacientes con NASH⁽²⁶⁾.

En otros dos ensayos clínicos, la metformina resultó fuertemente vinculada con una mayor normalización de ALT y una mejoría de la respuesta hepática por ecografía⁽²⁷⁾. También se observó, una mejoría de la infiltración grasa en un número limitado de pacientes bajo biopsia hepática.

En un ensayo con pioglitazona fue demostrada una mejoría significativa de la histología de NASH, sin embargo hasta el presente no hay datos suficientes para avalar o refutar el uso de drogas que mejoran la resistencia a la insulina en pacientes con NAFLD, a pesar que la información corriente y limitada sugiere un rol favorable de estas drogas en la insulinoresistencia⁽²⁷⁾.

En otro estudio se evaluó el tratamiento multifactorial de NAFLD en pacientes con síndrome metabólico. Todos los pacientes presentaron este síndrome y parámetros bioquímicos y de ultrasonografía de NAFLD⁽²⁸⁾. Los pacientes recibieron instrucción sobre cambios en el estilo de vida y tratamiento para la hipertensión arterial (inhibidores del sistema renina angiotensina), para la glucemia alterada de ayuno (metformina), para la obesidad (orlistat) y para la dislipidemia (atorvastatina 20 mg/día o fenofibrato micronizado 200 mg/día o ambas drogas)⁽²⁸⁾. Al final del tratamiento, los resultados demostraron que el 67% de los pacientes con atorvastatina, el 42% con fenofibrato y el 70% con el tratamiento combinado no presentaron evidencia de NAFLD en la ultrasonografía. Este porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de atorvastatina o ambas drogas combinadas que en el de fenofibrato. Este efecto fue independientemente relacionado al tratamiento con drogas así como también la reducción de PCR, circunferencia de la cintura, tensión arterial sistólica y glucemia⁽²⁸⁾.

PRONÓSTICO

Si bien la evolución de NAFLD no está definida, en un estudio de 257 pacientes con NAFLD por biopsia hepática y seguidos en un promedio de 3,5 a 11 años, se observó que el 28% progresó a daño hepático, el 59% no presentó cambios y el 13% resolvió la injuria hepática⁽²⁾.

Algunos pacientes con NAFLD, tienen un curso benigno mientras que otros progresan a cirrosis. El hallazgo de esteatosis en la biopsia tiene mejor pronóstico que aquellos con esteatohepatitis y fibrosis avanzada⁽²⁾.

La coexistencia de esteatosis con otras enfermedades hepáticas como infección por virus hepatitis C, aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad hepática^(2,3).

CONCLUSIONES

NAFLD afecta a una proporción creciente y preocupante de la población mundial. En países desarrollados los nuevos estilos de vida combinados con dietas de alto contenido calórico y la falta de actividad física ha ocasionado el incremento en la proporción de obesidad y síndrome metabólico. La obesidad puede disparar la aparición de insulinoresistencia que incrementa la relación glucosa/insulina y ocasiona trastornos en el metabolismo lipídico induciendo la aparición de hígado graso. Se presenta entonces una fuerte asociación con la insulinoresistencia y la peroxidación de lípidos.

En NAFLD se observa un amplio espectro de alteraciones histológicas que van desde la esteatosis pudiendo progresar a esteatohepatitis y cirrosis. Las alteraciones en los marcadores séricos no siempre son claras y el estudio combinado de varias de estas moléculas, tal como se realiza con el FibroTest, el SteatoTest o el NashTest junto con variables antropométricas es de utilidad para definir un perfil compatible con NASH y que sugiera con buen criterio la realización de una biopsia confirmatoria.

Al parecer su tratamiento no está definido pero se aconseja la reducción del peso corporal, efectuar actividad física y establecer cambios en el estilo de vida. Si bien existen estudios donde han sido evaluadas diferentes drogas para el tratamiento de NAFLD, todavía son necesarios efectuar más ensayos en forma prolongada. Por lo que se concluye que probablemente sería mejor tratar la insulinoresistencia en su etapa inicial que esperar el desarrollo de una diabetes tipo 2.

Correspondencia:

Andrea Mariel Actis
Gallo 1421 - 5° "C" - (1425) Buenos Aires - Argentina
e-mail: andrea_actis@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. NEGRO F. FATTY LIVER disease: NASH and related disorders. *N Engl J Med* 2005; 353:2200-2201.
2. ANGULO P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
3. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116(6):1413-1419.
4. PESSAYRE D, FROMENTY B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatology* 2005; 42:928-940.
5. MORISCO F, VITAGLIONE P, AMORUSO D et al. Foods and liver health. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29:144-50.
6. KOPELMAN PG. Obesity as a medical problem *Nature* 2000;404:635-643.
7. LOGUERCIO C, DE SIMONE T, DAURIA M V et al. Italian AISF Clinical Group. Non alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the liver. *Dig Liver Dis* 2004; 36:398-405.
8. ZHOU Y J, LI Y Y, NIE Y Q et al. Prevalence of fatty liver disease and its risks factors in the population of South China. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6419-24.
9. BERSON A, DE BECO V, LETTÉRON P et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114:764-774.
10. MARCHESINI G, BUGIANESI E, FORLANI G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-923.
11. BEGRICHE K, AGOUDJIL A, PESSAYRE D, FROMENTY B. Mitochondrial dysfunction in NASH: Causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6:1-28.
12. MUSSOG, GAMBINOR, BoSetal. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31:562-68.
13. SANYAL AJ, CAMPBELL-SARGENT C, MIRSHAHI F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120(5):1183-1192.
14. YONEDA M, HOTTA K, NOZAKI Y et al. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol.* 2008; 8: 27.
15. KANG H, GREENSON JK, OMO JT et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(10):2247-2253.
16. RATZIU V, MASSARD J, CHARLOTTE F et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
17. MAGALOTTI D, MARCHESINI G, RAMILLI S et al. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Dig Liver Dis* 2004; 36:406-11.
18. POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F et al. Diagnostic value of biochemical markers (NASH TEST) for the prediction of non alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
19. POYNARD T, RATZIU V, NAVEAU S et al. The diagnostic value of biomarkers (Steato Test) for the prediction of liver steatosis. *Comparative Hepatology* 2005; 4:10-23.
20. ZELBER-SAGI S, NITZAN-KALUSKI D, GOLDSMITH R et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol.* 2007; 47(5):711-717.
21. HARRISON SA, OLIVER D, ARNOLD HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57(10):1441-1447.
22. HARRISON SA, FINCKE C, HELINSKI D et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-8.
23. HUSSEIN O, GROSOVSKI M, SCHLESINGER S et al. Orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52: 2512-9.
24. DUSEJA A, MURLIDHARAN R, BHANSALI A et al. Assessment of insulin resistance and effect of metformin in non-alcoholic steatohepatitis- a preliminary report. *Indian Gastroenterol* 2004;23: 12-5.
25. MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
26. UYGUN A, KADAYIFCI A, ISIK AT et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-44.
27. ANGELICO F, BURATTIN M, ALESSANDRI C et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):cd005166.
28. ATHYROS VG, MIKHAILIDIS DP, DIDANGELOS TP et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2006 22:873-83.