

Trabajo Fin de Grado

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF HEPATIC ESTEATOSIS.

Autor/es

Beatriz Bureu Calleja

Director/es

Antonio Güemes Sánchez

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza
Año 2017

TRABAJO FIN DE GRADO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA. PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF HEPATIC ESTEATOSIS.

Revisión bibliográfica.



Universidad
Zaragoza

Autor: Beatriz Bureu Calleja
Tutor: Dr. Antonio Güemes Sánchez
FACULTAD DE MEDICINA 2017

ÍNDICE

1	Resumen y palabras clave.....	2
2	Abstract and keywords.....	3
3	Introducción.....	4
3.1	Epidemiología.....	4
3.2	Patogenia.....	4
3.3	Importancia	5
3.4	Etiología.....	6
3.5	Anatomía patológica	7
3.6	Diagnóstico.....	10
3.7	Tratamiento.....	12
4	Objetivo y justificación del tema	15
5	Material y métodos.....	16
6	Resultados	17
6.1	Sensibilizadores de insulina.....	17
6.2	Medicamentos que reducen los lípidos	19
6.3	Bloqueadores del sistema renina-angiotensina/inhibidores de la encima convertora de la angiotensina	20
6.4	Vitamina E	21
6.5	Melatonina	22
6.6	Ácido ursodesoxicólico.....	23
6.7	Eje FXR-ácido biliar	24
6.8	Biciclol	24
6.9	Vitamina D.....	25
6.10	Terapias basadas en incretinas	25
6.11	Terapias antifibróticas.....	25
6.12	Orlistat.....	26
6.13	Ácidos grasos omega-3.....	26
6.14	Pentoxifilina.....	26
6.15	Inhibidor selectivo de la caspasa.....	27
7	Conclusiones	28
8	Bibliografía	30

1 Resumen y palabras clave

La enfermedad hepática grasa no alcohólica supone un gran reto puesto que presenta una prevalencia elevada, en torno a un 20-30% y hoy en día está en aumento, convirtiéndose en la enfermedad hepática crónica más frecuente. Posee un diagnóstico complicado, ya que para el de certeza se necesita una biopsia hepática, la cual es una prueba invasiva para el paciente. La enfermedad hepática también destaca por tener una patogénesis difícil, ya que la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha carecen de consenso, aunque podría estar explicada por la teoría del doble impacto.

El principal pilar terapéutico sigue siendo los cambios en los hábitos de la vida, incluyendo dentro de ellos la dieta y el ejercicio. Pero a veces es necesario un apoyo para mantener una pérdida de peso y que se reduzca la esteatosis de manera significativa. El tratamiento de esta patología está en proceso de investigación, en esta revisión se discutirá acerca de las nuevas terapias farmacológicas que se han descrito y su efectividad. Hoy en día la vitamina E y la pioglitazona, son terapias farmacológicas con elevado potencial. Existen otras terapias que no tienen beneficio claro como la metformina, las estatinas, el ácido ursodesoxicólico y los ácidos grasos omega-3.

Algunos de estos fármacos deben ser mejor estudiados ya que presentan beneficios poco claros como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y pentoxifilina. Por último, hay varios fármacos que están en vías de investigación, que podrían convertirse en principales terapias para NAFLD como inhibidor de la caspasa, PPAR agonistas o ácido obeticoólico.

Palabras clave: terapia farmacológica; enfermedad hepática grasa no alcohólica; esteatohepatitis no alcohólica; tratamiento.

2 Abstract and keywords

Non-alcoholic fatty liver disease is a major challenge since it has a high prevalence, around 20-30% and nowadays it is increasing, becoming the most frequent chronic liver disease. It has a complicated diagnosis, since for the certainty a liver biopsy is required, which is an invasive test for the patient. Liver disease also stands out as having a difficult pathogenesis, since most of the studies performed to date lack consensus, although it could be explained by the double impact theory.

The main therapeutic pillar remains changes in lifestyle habits, including diet and exercise. But sometimes support is needed to maintain a weight loss. The treatment of this pathology is under investigation, in this review we will discuss about the new pharmacological therapies that have been described and their effectiveness. Nowadays vitamin E and pioglitazone are pharmacological therapies with high potential. There are other therapies that have no clear benefit like metformin, statins, ursodeoxycholic acid and omega-3 fatty acids. Some of these drugs should be better studied because they have unclear benefits such as renin-angiotensin-aldosterone and pentoxifylline blockers. Finally, there are several drugs that are currently under investigation, which could become major therapies for NAFLD as a caspase inhibitor, PPAR agonists or obeticholic acid.

Key words: Pharmacological therapy; Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; treatment.

3 Introducción

La esteatosis hepática no alcohólica es una patología en la que se incluyen una gran variedad de lesiones en el hígado, que van desde la esteatosis simple, la esteatosis asociada a fenómenos necroinflamatorios con cierta fibrosis que se denominan esteatohepatitis, y finalmente la cirrosis. Es la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos y son unas lesiones similares a las producidas por aquellas personas que consumen alcohol, pero sin llegar a consumirlo en unas dosis tóxicas ¹.

La EHNA está relacionada con el síndrome metabólico en el que se engloban obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia y resistencia insulínica ².

Actualmente existe un aumento en las cifras de diabetes y obesidad a nivel mundial, por lo que la EHNA se convertirá en un problema hepático cada vez más común.

3.1 Epidemiología

Existen datos poblacionales que aseguran que la prevalencia de la EHNA se encuentra en torno a un 20-30% de la población en los países occidentales, y en torno a un 15% en los países asiáticos ³.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la existencia de dicha patología viene relacionada proporcionalmente con el IMC.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es la segunda patología que se relaciona con la EHNA. También una gran cantidad de pacientes con EHNA presentan dislipemia, sobre todo hipertrigliceridemia o disminución de las concentraciones séricas de HDL.

Existen estudios que apuntan que la prevalencia de EHNA en Estados Unidos es mayor en la población hispana que en la caucásica o en la afroamericana; este hecho junto a que existen mutaciones específicas de algunos genes como la adiponutrina o de la apolipoproteína C3, aumentan el riesgo de padecer EHNA. Sugiere que existen factores genéticos relacionados con padecer dicha enfermedad hepática.

También se relaciona con la edad puesto que es más frecuente en edades avanzadas.

3.2 Patogenia

La patogenia de esta enfermedad se conoce parcialmente y puede deberse a múltiples factores. Si bien puede estar relacionado con 2 vías. El primer impacto sería la acumulación de ácidos

grasos en el hígado, debido a un aumento de resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia, hiperglucemia y lipólisis periférica. La lipólisis periférica produce un aumento de ácidos grasos libres. La hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de ácidos grasos al inducir la glucólisis y favorece el almacenamiento de triglicéridos en los hepatocitos. La hiperinsulinemia inhibe la formación y secreción de VLDL en el hígado de los pacientes con NASH. Otro efecto de la hiperinsulinemia e hiperglucemia es la inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos y la promoción de lipogénesis en el hígado.

Después la otra vía para el paso de esteatosis a esteatohepatitis sería necesario un segundo impacto en el que la acumulación de ácidos grasos en el hígado produciría estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis. Este segundo impacto pueden ser el aumento del estrés oxidativo (inducción del citocromo P450 microsómico), la peroxidación lipídica, la disfunción mitocondrial, el desequilibrio de citocinas-adipocinas (como el factor de necrosis tumoral α , interleucina 6, adiponectina, leptina, resistina, etc), la lipotoxicidad de los ácidos grasos libres, la acumulación hepática de colesterol y la activación de la inmunidad innata ^{4,5}.

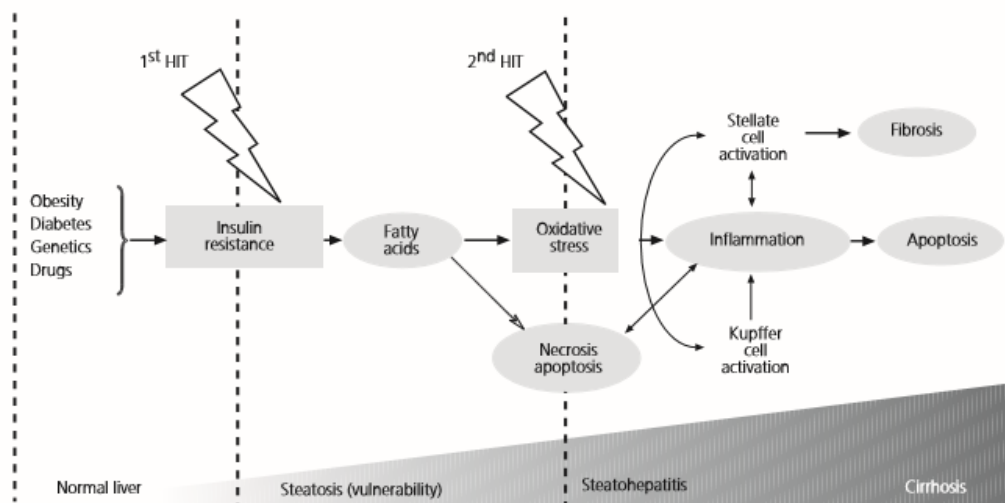


Figura 1. Teoría del doble impacto sobre la patología ⁵.

3.3 Importancia

Diversos estudios han comprobado que del 10 al 40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a esteatohepatitis en un periodo de 8 a 13 años. Tanto el 15% de los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis grado 2 como el 25% de los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis grado 3, progresarán a cirrosis. Un 7% de los pacientes cirróticos desarrollarán un hepatocarcinoma en 10 años ⁶.

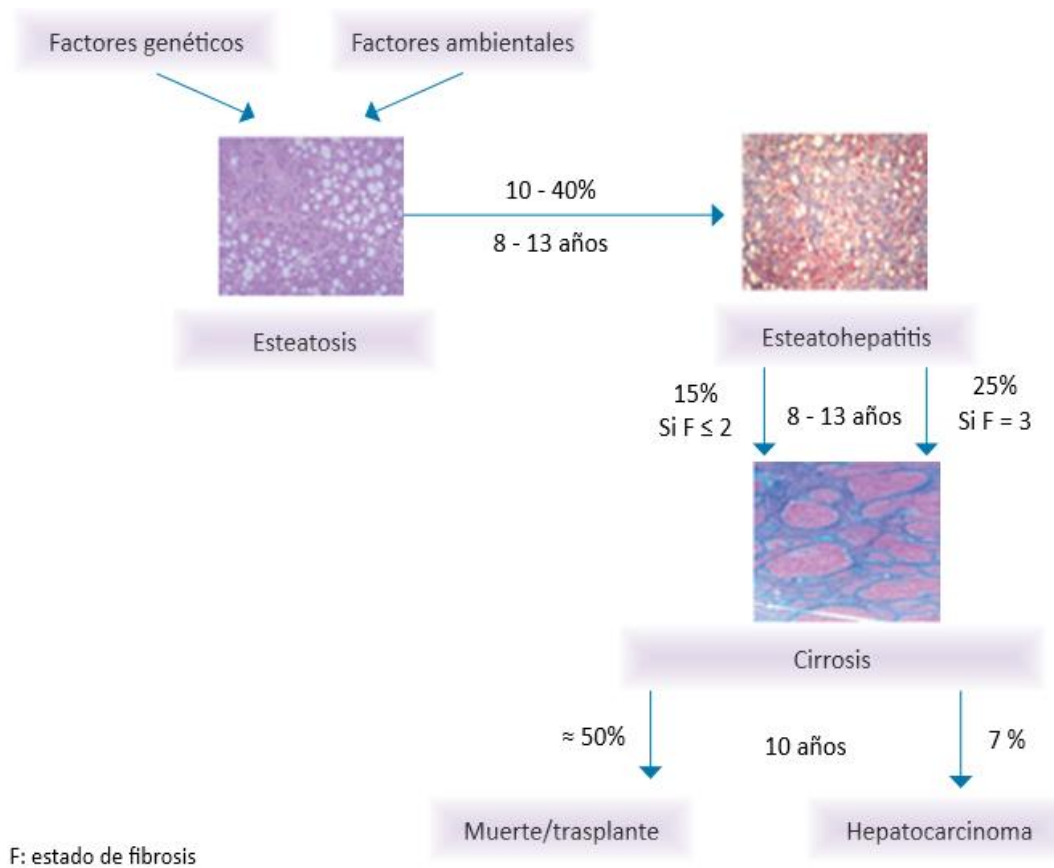


Figura 2. Progresión de la esteatosis hepática ⁶.

Por todo esto, aunque la EHGNA siempre se ha considerado que tiene un buen pronóstico, se ha concluido que aquellos pacientes que tienen esteatohepatitis y fibrosis tienen una menor supervivencia que la población general, siendo las causas más frecuentes de fallecimiento eventos cardiovasculares o enfermedad hepática avanzada. Por ello supone una gran necesidad, el avance en nuevas medidas terapéuticas, que traten de frenar dicha progresión ⁶.

Por ello es importante, prestar atención a esta enfermedad que puede avanzar a estadios avanzados y que pueden llegar a ser irreversibles.

3.4 Etiología

La esteatosis hepática no alcohólica se ha relacionado con numerosos factores etiológicos, que podrían causarla. Podríamos dividir dichos factores en dos grupos: los factores primarios serían los relacionados con un aumento de la resistencia a la insulina, como serían la obesidad, diabetes o dislipemia: por otro lado, los secundarios a alteraciones metabólicas congénitas o adquiridas, nutricionales, fármacos, cirugía y otros tóxicos ⁷.

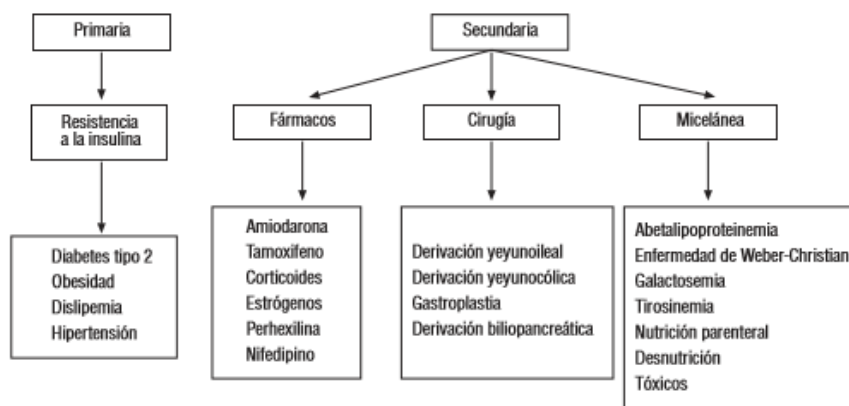


Figura 3. Principales factores etiológicos de la EHNA ⁷.

3.5 Anatomía patológica

La EHNA es el acúmulo de grasa en los hepatocitos, fundamentalmente triglicéridos, aunque puede haber otros lípidos. Más de un 5% de hepatocitos esteatósicos es diagnóstico de esteatosis hepática.

La lesión característica de dicha patología es una vacuola en el hepatocito; la esteatosis es fundamentalmente macrovesicular, aunque no es infrecuente que sea mixta (macrovesicular y microvesicular) en los casos más severos.

- **Esteatosis macrovesicular:** es una de las anormalidades metabólicas reversible más comunes del hígado, por ello tiene un pronóstico benigno. La acumulación de lípidos neutros en el citoplasma de los hepatocitos como en las células de Kupffer forma vesículas lipídicas que desplazan el núcleo celular a la periferia, dando lugar a la formación de las células en anillo. La acumulación de gran cantidad de grasa puede provocar la ruptura de la membrana celular con la formación de quistes de lípidos, los cuales, por compresión de las vías biliares, pueden dañar el flujo biliar causando colestasis ⁸.
- **Esteatosis microvesicular:** es menos frecuente y es una condición que es típica de procesos agudos ⁸. Se caracteriza por la aparición de pequeñas vacuolas grasas citoplasmáticas. Las células pueden o no estar agrandadas ⁹. Este tipo de esteatosis se relaciona con peor pronóstico, ya que puede progresar rápidamente, provocando lesiones inflamatorias (esteatohepatitis) y degenerativas, resultando en cirrosis e

insuficiencia hepática ⁸. Ocurre en una variedad de enfermedades genéticas y adquiridas, incluyendo enfermedades metabólicas, el hígado graso del embarazo, el síndrome de Reye, la degeneración espumosa del alcoholismo y reacciones hepatotóxicas a drogas y toxinas ⁹.

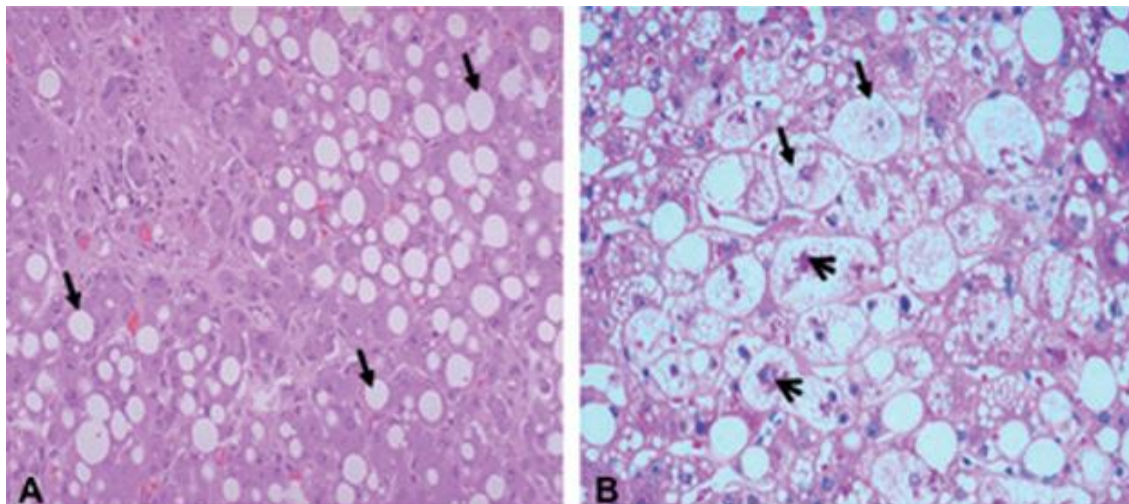


Figura 4. Características histológicas de la esteatosis simple y de la esteatohepatitis no alcohólica. En la esteatosis simple (panel A), el acúmulo de grasa es predominantemente macrovesicular (flechas), y no hay signos de daño hepatocelular ni fibrosis. En la esteatohepatitis (panel B), se evidencian signos de daño hepático, generalmente en forma de hepatocitos balonizados (flechas), y grados variables de fibrosis. En ocasiones, se puede observar hialina de Mallory (cabezas de flecha) ¹².

En la esteatosis simple, el acúmulo de grasa va a ser predominantemente macrovesicular, sin signos de fibrosis o daño hepatocelular ¹⁰.

El diagnóstico de esteatohepatitis se debe realizar mediante histología, en la cual se tiene que observar: esteatosis, polimorfonucleares, monocitos, o ambos, hepatocitos balonizados, algunas veces se puede observar hialina de Mallory y áreas de necrosis ¹¹.

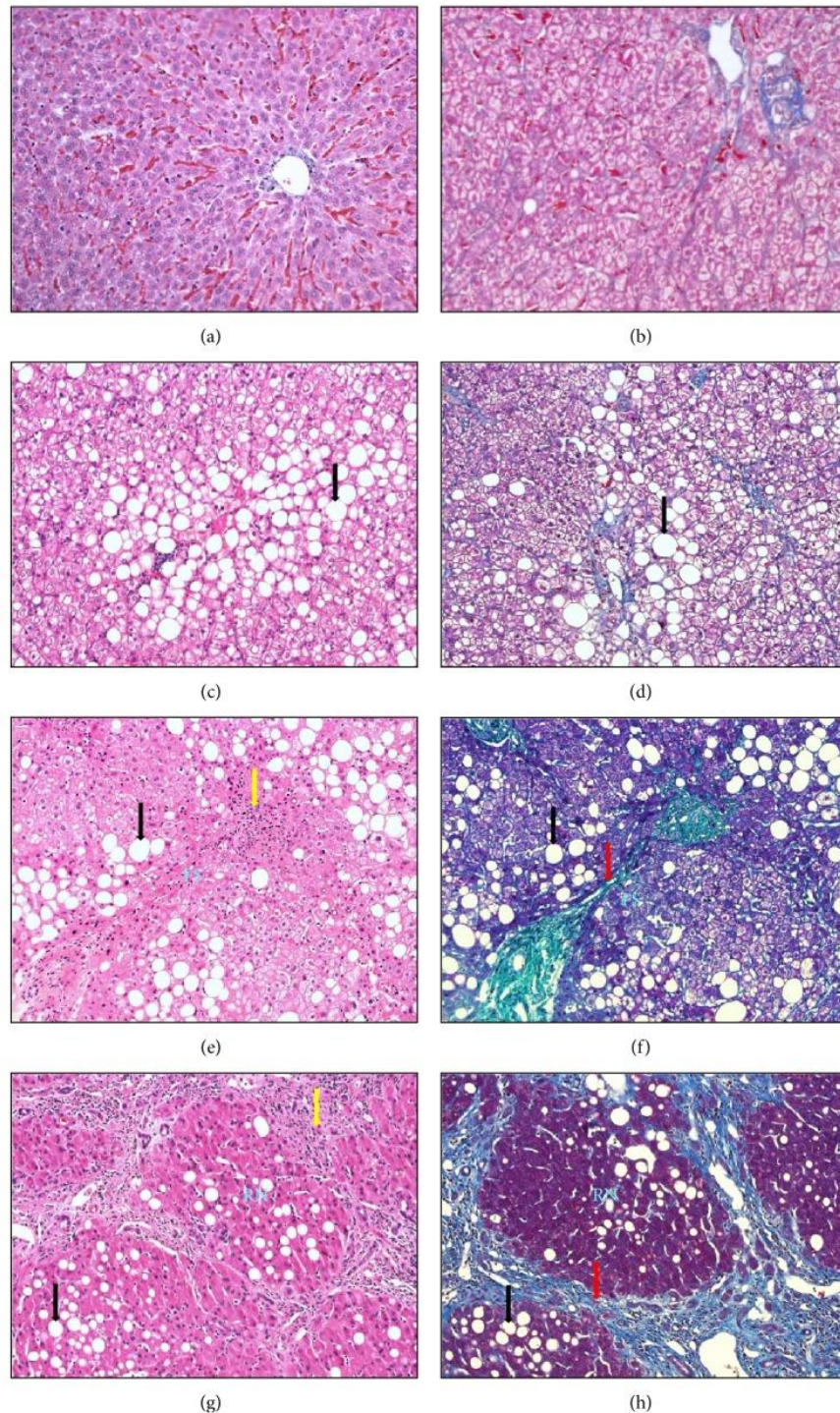


Figura 5. The representative photomicrographs present the progression of the histopathological alterations found in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): (a)/(b) normal liver: no evidence of steatosis, inflammation, or fibrosis; (c)/(d) liver steatosis: moderate steatosis (34–66%), no evidence of inflammation or fibrosis; (d)/(e) nonalcoholic steatohepatitis (NASH): moderate steatosis (34–66%), mild inflammation, and moderate fibrosis with a fibrous septa (FS); (f)/(g) liver cirrhosis secondary to NASH: moderate steatosis (34–66%), moderate inflammation, and severe fibrosis with a regenerative nodule (RN) (Hematoxylin & Eosin and Masson Trichrome staining, $\times 200$). The black, red, and yellow arrows show steatosis, fibrosis, and inflammation, respectively ¹².

3.6 Diagnóstico

En la mayoría de los casos los pacientes con EHNA se encuentran asintomáticos, aunque pueden existir ciertos síntomas tales como leve fatiga, malestar o molestia abdominal, pero si bien no es lo más frecuente ².

La presencia de alguna patología concomitante como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, antecedentes de apnea del sueño, resistencia a la insulina, elevación crónica de las enzimas hepáticas AST/ALT, se ha relacionado con dicha patología ⁶.

Es muy importante a la hora del diagnóstico discernir entre si existe un consumo tóxico o no, por ello en la EHNA, el consumo de la mujer tiene que ser menos de 20g al día, y en el caso del hombre menos de 30g al día. Y esto es muy importante puesto que no existe una prueba diagnóstica que nos permita diferenciar a ciencia cierta si se trata de EHA o EHNA.

Por tanto, en las pruebas de laboratorio podríamos encontrarnos elevación de ALT y AST (aunque existe un 10% de los pacientes con EHNA que sus enzimas hepáticas son normales). Si existe un valor anormal de la ferritina y a la vez la saturación de la transferrina es normal, debemos descartar EHNA. Otro dato a tener en cuenta es el cociente AST/ALT < 1 (el cual es mayor de 2 en las hepatitis alcohólicas) ⁹.

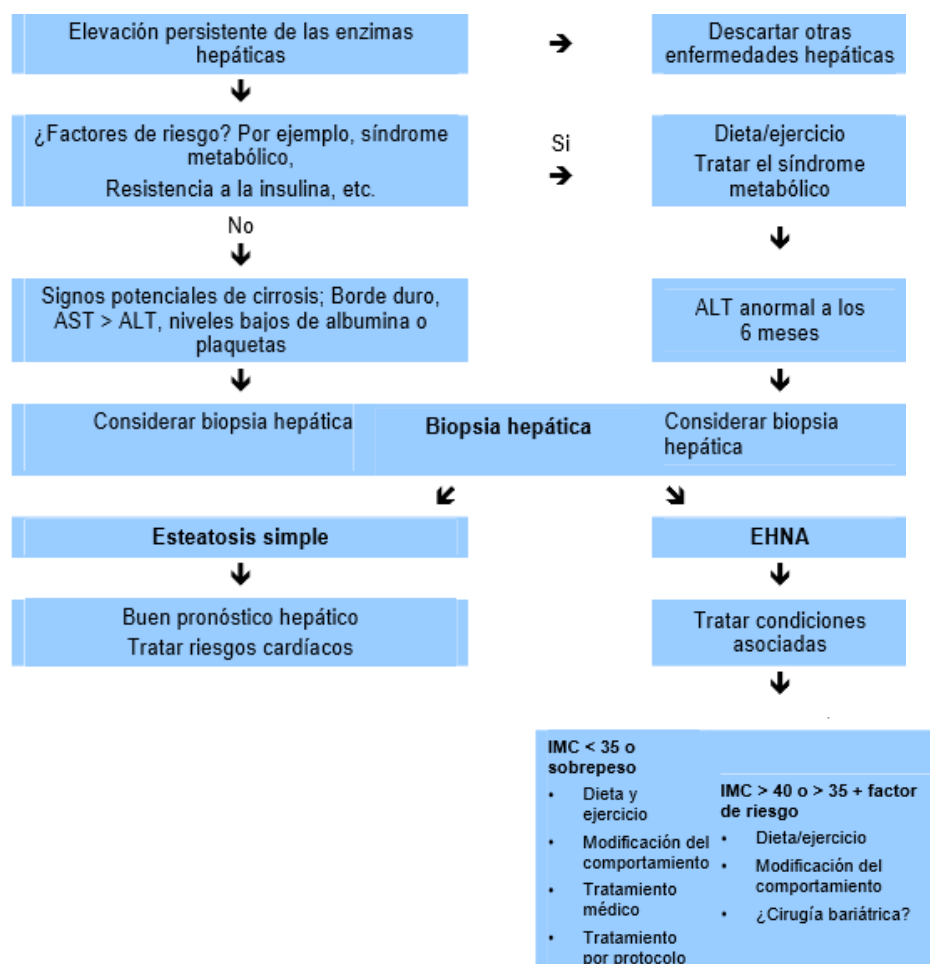
En cuanto, a las pruebas de imagen podría realizarse una RMN, un TC con contraste, si bien es cierto que no son las pruebas comunes más utilizadas para esta patología, por tanto, la prueba de imagen que se utilizaría para detectar el hígado graso sería la ecografía.

Aun así, la confirmación del diagnóstico de EHNA, se realiza mediante la biopsia hepática y la histología, a pesar de que es una prueba invasiva y puede llegar a plantear errores a la hora de la interpretación histológica.

Por ello, la biopsia hepática y la histología están indicadas para confirmar dicho diagnóstico, pero también para clasificar y estadificar la enfermedad, junto con otras características tales como ¹³:

- Obesidad y edad mayor de 45 o AST/ALT anormales
- Diabetes y elevación de AST/ALT
- Signos clínicos de hepatopatía crónica
- Esplenomegalia
- Ferritina sérica anormal con una saturación de la transferrina normal

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Observaciones
Histología, biopsia hepática	Patrón oro	No confiable para distinguir entre EHA y EHNA	Importante variabilidad entre la lectura de los patólogos de la misma muestra; preferible que esté a cargo de un hepatólogo con gran experiencia
Enzimas hepáticas	Baja	Baja	AST/ALT habitualmente < 1.0; los valores pueden ser normales
Imagenología Ecografía	Limitada	Limitada	Insensible; a no ser si la esteatosis > 33%; dependiente del operador
RMN, MRS, TC ± contraste	Los resultados son variables y no están bien verificados		Las pruebas son costosas, disponibles en pocos centros, no pueden distinguir esteatosis y fibrosis o EHNA/EHA o estadio de la enfermedad, y son insensibles si hay < 33% de esteatosis; ver lista de referencia y lista de referencia extendida

 Figura 6. Estudios para el diagnóstico de EHNA ¹³.

 Figura 7. Algoritmo de manejo diagnóstico de EHNA ¹³.

3.7 Tratamiento

El manejo de los pacientes con esteatosis hepática debe ser individualizado, puesto que dependerá del estadio de la enfermedad. Hoy en día, el principal pilar terapéutico, es la modificación de los hábitos de vida con dieta y ejercicio. Sin embargo, la terapia farmacológica es necesaria en algunos casos específicos, ya que los pacientes a menudo tienen dificultades para disminuir de peso, mantener una dieta equilibrada y hacer ejercicio ¹⁴. Existen diversas vías de investigación acerca de cuáles son las principales dianas terapéuticas, pero las más importantes son:

- **Modificaciones en los hábitos de vida:** los cambios en la dieta, y la elección de una dieta mediterránea sana y equilibrada podría ser considerada como la mejor opción a la hora del tratamiento de NAFLD. Esto es así, ya que es una dieta rica en vegetales, cereales, legumbres, frutas, pasta ^{15, 16}. La dieta mediterránea puede reducir el grado de gravedad de la enfermedad y también sería un punto importante a la hora de la prevención primaria de DM2 y de enfermedades cardiovasculares.

Algunos probióticos tienen efectos beneficiosos, si se utilizan como suplemento en el tratamiento de EHNA. Por ejemplo, *Bifidobacterium longum* junto con una modificación en el estilo de vida, disminuyeron notablemente la esteatosis y el grado de evolución de EHNA ¹⁶.

A su vez, es muy importante que, junto con un cambio en la dieta, se establezca una rutina diaria de ejercicio físico moderado ¹⁷. Existen estudios como el ensayo controlado aleatorizado de *Promrat et al*, en el cual demostraron que la pérdida de peso en torno al 7-10%, gracias a los cambios en la dieta y ejercicio físico, produjera una mejoría en la histología hepática ¹⁸.

Los pacientes con NAFLD y que a su vez padecen obesidad, fueron seleccionados para un estudio, y se demostró que practicar ejercicio aeróbico en torno a 30-60 minutos, tres o cuatro veces a la semana durante un periodo prolongado de un mes a un año, es beneficioso para los cambios histológicos en la enfermedad de hígado graso, aunque no se acompañara de una pérdida potencial de peso.

Se ha comprobado que una simple pérdida de peso de alrededor del 3% puede disminuir la esteatosis hepática, pero se necesita hasta 10% o más para poder llegar a realizar cambios significativos en la inflamación y la fibrosis en pacientes con EHNA ^{19, 20, 18}.

En resumen, existe evidencia de que cambios en los hábitos diarios, incluyendo dentro de estos la dieta y el ejercicio físico, tienen como objetivo final una pérdida de peso significativa, y se ha demostrado que una reducción de peso de en torno al 5-10% reduce la esteatosis hepática ¹⁹.

- **Tratamiento del síndrome metabólico:** la EHNA está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico, por ello se ha demostrado que el manejo de estos pacientes con NAFLD consiste en tratar la enfermedad hepática, así como las comorbilidades metabólicas asociadas tales como obesidad, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y DM2 ²¹. Los objetivos a alcanzar en la Diabetes Mellitus son mantener cifras de HbA1c < 7.5%. Más tarde se ampliarán los fármacos empleados.

- **Tratamiento farmacológico sobre el hígado:** existen nuevas vías de investigación acerca de que fármacos pueden potenciar una disminución de la grasa hepática y mejora de las enzimas hepáticas, incidiendo sobre los principales datos patogénicos que se conocen acerca de esta enfermedad. Algunos están probados, otros no muestran gran relevancia en la mejora de la patología y otros están fase de estudio.

Se han ensayado múltiples fármacos en los pacientes con EHNA, algunos de los cuales han mostrado ser potencialmente útiles. En la actualidad, los fármacos más prometedores son los que mejoran la resistencia a la insulina, como la metformina y las tiazolidindionas o glitazonas, y los antioxidantes, fundamentalmente la vitamina E ⁶. En la siguiente tabla se muestran los principales tratamientos farmacológicos que serán explicados en los siguientes apartados:

BENEFICIO	AGENTE	COMENTARIO
Beneficio potencial	Pioglitazona	Mejora los componentes de la puntuación NAS. Aumento del riesgo de cáncer de vejiga y MI.
	Vitamina E	Mejora significativa de las lesiones histológicas. Sin embargo, puede aumentar la mortalidad por eventos cardio vasculares.
Ningún beneficio claro	Metformina	Sin efecto sobre la histología.
	Estatinas	Atorvastatina, mejoró ALT y radiológicamente, pero no histología
	UDCA	
	Ácidos grasos omega-3	
Beneficio poco claro	Bloqueadores de los receptores de la angiotensina.	Mejoría en la histología (necroinflamación y fibrosis), pero el estudio se limita a siete pacientes.
	Pentoxifilina.	Mejora en la puntuación de la actividad NASH.
Nuevos enfoques	Inhibidor caspasa PPAR agonistas Ácido obetecólico Melatonina	

Figura 8. Principales terapias farmacológicas NAFLD/NASH

4 Objetivo y justificación del tema

OBJETIVO:

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es realizar una recopilación de los principales tratamientos que hay descritos para la patología de esteatosis hepática.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:

Es importante conocer el manejo y tratamiento de dicha patología por dos cuestiones; la primera, debido a que existe una prevalencia elevada de esta enfermedad hoy en día, en torno a un 20-30% de la población general. La segunda, porque es una entidad que afecta a mucha población joven y, puesto que es asintomática, pasa muchas veces desapercibida y enmascara en un gran número de ocasiones un síndrome metabólico (cuyos principales componentes son la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia insulínica) el cual puede comprometer su vida, ya que genera un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular, y también de muerte por causa hepática, aunque este último es menos frecuente.

Por ello considero que es un tema relevante e importante a la hora de seguir investigando y avanzando en nuevas terapias, las cuales puedan frenar una entidad que se está convirtiendo en muy prevalente para la sociedad actual.

5 Material y métodos

En este trabajo se ha realizado una revisión sistemática en la que se describen los principales tratamientos farmacológicos que se han investigado para la esteatosis hepática.

Se ha realizado una búsqueda de artículos en las principales fuentes y bases de datos biomédicas, concretamente en *Pubmed*, *Medline*, *The Cochrane Library* y *Scielo*. Para ello se introdujeron las siguientes palabras clave: “Non alcoholic fatty liver disease”; “NAFLD and treatment”; “pharmacotherapy nafld”; “fatty liver and tretament” obteniendo 863, 422, 125 y 472 artículos respectivamente. Una vez revisados solamente 86 hacían referencia a las nuevas terapias farmacológicas emergentes para NAFLD. Fueron revisados primeros artículos de recopilación y posteriormente algún ensayo controlado aleatorizado, metaanálisis, capítulos de libro, etc. En total he seleccionado 36 artículos, de los cuales 23 recopilan los principales tratamientos farmacológicos investigados hasta la fecha y 13 estudian la patología en general, y los he empleado para la introducción del trabajo. Un total de 8 artículos fueron cedidos por mi tutor, respecto a un tema emergente como es el de la melatonina para el tratamiento de la esteatosis, fruto de una investigación a la cual él pertenece.

Para la introducción de esta patología fueron empleados artículos de revisión en la base de datos biomédicos *Pubmed*, comprendidos entre 2005 y 2017; pero para el desarrollo de resultados, que es lo que corresponde la revisión de este trabajo, acoté la búsqueda a artículos comprendidos entre 2012-2017, es decir, de los últimos 5 años.

También se ha consultado en la *Guía de la Organización Mundial de la Gastroenterología*, la cual fue publicada en junio de 2012. El enlace es el siguiente:

(file:///C:/Users/beatr/OneDrive/Documentos/TFG/GUIA%20ESTEATOSIS%20HEPATICA.pdf).

6 Resultados

El tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, es una enfermedad que va aumentando cada vez más, en gran parte, por la epidemia de obesidad y síndrome metabólico que existe hoy en día. Es la enfermedad hepática crónica más frecuente, y por ello es muy importante la investigación acerca del tratamiento de dicha patología para poder frenar su evolución a cirrosis ².

Existen diversas vías de investigación acerca de cuáles pueden ser los tratamientos beneficiosos, lo cual supondrá una mejora en el manejo de dicha patología.

El enfoque terapéutico para los pacientes con NAFLD consiste en la mayoría de las ocasiones encaminarse hacia la causa subyacente como es el síndrome metabólico, por tanto, fármacos que vayan destinados a controlar la obesidad, diabetes, hipertensión arterial o la dislipemia.

Existen diversos estudios clínicos que han investigado gran cantidad de fármacos y suplementos, algunos de los cuales han mostrado su eficacia y otros no.

En cualquiera de los casos, es importante individualizar el tratamiento de cada uno de los pacientes.

6.1 Sensibilizadores de insulina

Una de las causas por las cuales se produce la patología de hígado graso no alcohólico, es por la existencia de resistencia a la insulina, por ello existen diversos estudios que han investigado su potencial terapéutico en los pacientes con NAFLD.

Principalmente se han investigado la metformina y las tiazolidinedionas como fuente terapéutica para mejorar la resistencia insulínica.

Metformina

La metformina mejora la resistencia insulínica puesto que disminuye la glucosa en sangre a través de la disminución de la glucogénesis hepática, lipogénesis y oxidación de los ácidos grasos. La metformina es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Existen diversos estudios que investigaron y estudiaron su efecto sobre las enzimas hepáticas y la histología hepática. Hubo algunos estudios que informaron que efectivamente existía una mejora con dicho tratamiento, sin embargo, otros contradecían esto ²².

El mejor estudio y más grande para confirmar el efecto de la metformina en los pacientes con NAFLD fue el ensayo clínico *TONIC* en el que se asignaron al azar a 173 niños (de edades comprendidas entre los 8 y los 17 años) con enfermedad histológicamente probada para recibir metformina (1000 mg / día), vitamina E (800 UI / día) o placebo, durante 96 semanas. No hubo mejoría significativa de la histología hepática con la metformina.

Un estudio aleatorizado controlado investigó la eficacia de la metformina con respecto al placebo y no mostró una mejoría en la histología hepática con respecto al placebo. Todo esto se confirmó a través de un metaanálisis, en el cual se incluyeron tres ensayos controlados aleatorios, mostrando datos de histología hepática y en él se afirmó que no existía diferencia en la histología entre los pacientes que recibieron placebo o metformina con respecto a la esteatosis, inflamación o fibrosis ²³.

Haukeland et al también demostraron una falta de eficacia en un ensayo de control aleatorio grande de metformina versus placebo con una intervención dietética y de ejercicio similar en ambos grupos ²¹.

Por tanto, no existe evidencia de que el uso de la metformina sea beneficioso como tratamiento para NAFLD/NASH. Si bien es cierto que puede ser utilizado en pacientes diabéticos con NAFLD/NASH para otras indicaciones ²³.

Tiazolidinedionas

Las Tiazolidinedionas incluyen principalmente a la pioglitazona y rosiglitazona. Son fármacos sensibilizadores de insulina que actúan aumento la eliminación de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática, a través de la unión al receptor activado del proliferador de peroxisoma (PPAR).

En el ensayo *PINVENTS* se demostró la eficacia de la pioglitazona para revertir la NASH y mejorar la fibrosis. En un estudio aleatorizado controlado con placebo en pacientes no diabéticos con EHNA, se comprobó que el tratamiento con pioglitazona durante 12 meses mejoró las enzimas hepáticas y la histología, incluyendo la fibrosis.

Pero, por otro lado, en un ensayo multicéntrico controlado con 247 pacientes con EHNA asignados al azar a recibir pioglitazona, otros vitamina E y otros placebo, no demostró una mejoría en la fibrosis ²².

Su uso se ha asociado a un aumento de adiponectina, la cual en pacientes con NAFLD está normalmente disminuida. También se le han relacionado diversos efectos secundarios como el aumento de peso, edema, reducción de la densidad ósea, insuficiencia cardíaca e incluso un uso prologando de este fármaco durante más de dos años se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga ²³.

La rosiglitazona es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo. Pero su seguridad, en cuanto a la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, está siendo investigada ²². Se ha demostrado que la rosiglitazona es capaz de mejorar las enzimas hepáticas y la inflamación, pero no tiene repercusión beneficiosa sobre la fibrosis.

La pioglitazona puede tener un perfil cardiovascular mejor que la rosiglitazona ²³.

Existe recomendación en las guías americanas de usarlas en todos aquellos pacientes diagnosticados de NASH probado por biopsia que no hayan respondido a los cambios de hábitos de vida, pero con una monitorización rigurosa. Si bien es cierto, son necesarios más estudios para probar su eficacia y seguridad a largo plazo.

6.2 Medicamentos que reducen los lípidos

La esteatosis hepática está asociada a dislipemia, obesidad y a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por ello, se han investigado dos tipos de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento de la NASH ^{24, 22}:

- Ezetimiba: restringe la absorción de colesterol en el intestino delgado. Es un antagonista de la proteína Niemann-Pick C1-like.
- Estatinas: inhiben la síntesis de colesterol hepático. Son inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Estos fármacos han sido estudiados como tratamiento para dicha patología puesto que tienen posibles efectos antiinflamatorios.

Nelson et al estudiaron la utilidad de la simvastatina en pacientes con NASH diagnosticada por biopsia con respecto al placebo. Se observó que hubo una disminución de la lipoproteína de baja densidad, pero no hubo cambios en las enzimas hepáticas, inflamación o fibrosis.

Los datos de *Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation* demostraron una caída en los niveles de enzimas hepáticas con atorvastatina y el *St Francis Heart Study* mostró una reducción de la esteatosis radiológicamente con 20 mg diarios de atorvastatina combinado con vitaminas C y E. Sin embargo, no se observó ninguna mejora histológica ²⁵.

Un estudio aleatorizado realizado por *Takeshita et al* aseguró que el tratamiento con ezetimiba a una dosis de 10 miligramos al día durante 6 meses produjo una mejoría de la fibrosis hepática. Por otro lado, existen estudios que contradicen dicha mejoría ya que no produjeron una disminución significativa de la grasa hepática. Además, se ha asociado a un aumento de los ácidos grasos de cadena larga y de la HbA1c ^{24, 22}.

Por todo esto se puede afirmar que las estatinas disminuyen potencialmente los niveles de lípidos periféricos, lo cual mejoraría el síndrome metabólico y disminuiría el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, pero su uso para el tratamiento de la NASH no ha sido probado ya que existe falta de estudios que muestren su eficacia.

6.3 Bloqueadores del sistema renina-angiotensina/inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un sistema hormonal que se encarga de la regulación de la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio. La angiotensina 2 es la encargada de controlar la presión arterial, por ello los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son fármacos elegidos para el tratamiento de la hipertensión. Se ha demostrado que dichos fármacos son útiles para ralentizar el paso a fibrosis en la nefropatía diabética y en la insuficiencia cardíaca, por este motivo suponen una importante vía de investigación a la hora de regular la fibrosis y reparar los tejidos en pacientes con NAFLD.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona produce una mejor señalización de la insulina, lo que conlleva a un mayor control del tejido adiposo y a la producción de adipocinas. También se relaciona con evitar activar las células estrelladas del hígado que conllevan a inflamación hepática y fibrogénesis. En el hígado, este bloqueo del sistema, evita que la esteatosis pase a necroinflamación y previene la fibrosis ²².

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina son unos fármacos que se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial, que es uno de los componentes del síndrome metabólico. Se ha investigado la función de la angiotensina II y se cree que promueve la supervivencia de los miofibroblastos hepáticos por la activación de la fosforilación mediada por la quinasa IκB de NF-κ B subunidad RelA. Un pequeño estudio piloto de siete pacientes con NASH tratados con losartán durante un periodo de 48 semanas mostraron mejoría en la histología (necroinflamación y fibrosis). Se están realizando estudios más amplios que examinan la utilidad de este agente ²⁵.

En conclusión, se ha demostrado que los fármacos bloqueadores de dicho sistema presentan beneficios en los pacientes con NAFLD. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejorarían el síndrome metabólico al tratar la hipertensión arterial y sería interesante que se siguiera investigando a cerca de estos fármacos, ya que los estudios que se existen por el momento son de tamaños muestrales reducidos.

6.4 Vitamina E

La vitamina E (α -tocoferol) es un antioxidante natural pensado para eliminar el estrés oxidativo y la formación de especies de oxígeno reactivo a través de la supresión de la peroxidación de lípidos está siendo investigada como posible tratamiento para la enfermedad hepática de hígado graso ²⁶.

Un estudio reciente publicado en el *New England Journal of Medicine* por AJ Sanyal et al, de la red de investigación clínica de Esteatohepatitis No-Alcohólica, describe los resultados que obtuvieron en su estudio de ensayo clínico, en el que se estudiaba la eficacia entre pioglitazona frente a vitamina E y frente a placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatohepatitis No-alcohólica. El estudio constaba de 247 sujetos con NASH sin diabetes, que fueron seleccionados para recibir uno de los tres tratamientos durante 96 semanas. Los resultados obtenidos fueron que la vitamina E presentaba una tasa de mejoría de NASH frente al placebo (43% frente al 19%) ²⁶.

La pioglitazona es un antidiabético. Este fármaco al igual que la vitamina E, redujo el hígado graso, la inflamación, las enzimas hepáticas; pero sin embargo produjo un aumento de peso de 4,7 kilogramos durante las 96 semanas ².

Un ensayo clínico controlado doble ciego aleatorizado, que se realizó en Irán de 60 pacientes, los cuales se dividieron en 4 grupos, 15 eran los que tomaban suplemento simbiótico y vitamina E como placebo, 15 fueron asignados a recibir vitamina E y suplemento simbiótico como placebo, 15 suplemento simbiótico y vitamina E y los otros 15 suplemento simbiótico de placebo y vitamina E de placebo. Cada dosis de vitamina E eran 400UI. Los resultados obtenidos fueron una mejoría significativa de los niveles de colesterol total y triglicéridos, así como de la insulina y enzimas hepáticas con la administración de suplemento simbiótico y vitamina E durante 8 semanas.

Se ha descubierto que en los pacientes con NASH presentan en un 50% el SIBO, el pequeño crecimiento bacteriano, lo cual produce una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal a bacterias y endotoxinas que son prácticamente lipopolisacáridos. Por ello, los suplementos simbióticos ejercen un papel beneficioso, mejorando la función de barrera de las células epiteliales, disminuyendo la permeabilidad ²⁷.

Si bien es cierto que el tratamiento con vitamina E presenta alguna limitación, pues en muchos estudios realizados la vitamina E se proporcionaba a pacientes con NASH no diabéticos, ya que

existe un riesgo aumentado de efectos adversos, si se administra vitamina E en pacientes diabéticos o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, si se mantienen dosis elevadas.

Se debe seguir investigando sobre la eficacia el tratamiento con vitamina E, así como determinar el tiempo que se debe mantener, puesto que se desconoce su seguridad a largo plazo. Pero de momento se recomienda tratamiento con vitamina E en aquellos pacientes no diabéticos con NASH probada por biopsia, con una dosis de 800UI al día. Por el contrario, no existe evidencia de uso en aquellos pacientes con diabetes, cirrosis o NAFLD sin diagnóstico por biopsia ^{23, 26, 28}.

6.5 Melatonina

La melatonina es una hormona que es producida en la glándula pineal y actúa como hormona endocrina ya que es liberada al torrente circulatorio, mientras que producida en la retina y en el tracto gastrointestinal actúa como hormona paracrina.

Existen diversos estudios que prueban la utilidad de esta hormona, como tratamiento en la EHNA, por su disminución en el nivel de enzimas hepáticas.

En un estudio se incluyó 42 pacientes con NASH diagnosticada por biopsia, en el que se midió la respuesta a un modelo que consistía en 12 semanas con dieta adecuada, ejercicio moderado y melatonina. Sólo se incluían aquellos pacientes en los que la patología estaba demostrada histológicamente, presentaban elevación de las aminotransferasas plasmáticas y no existía ninguna otra patología hepática.

El ejercicio consistía en caminar 30-60 minutos al día y una dieta adecuada a las necesidades básicas. De tal forma que los que cumplieron estos requisitos fueron asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento con melatonina o grupo control que recibiría placebo en vez de melatonina.

Durante el estudio de 3 meses ningún paciente se quejó de ninguna reacción adversa, como somnolencia u otros efectos secundarios.

Los resultados que se observaron determinaron que en ambos grupos se habían reducido los niveles de las enzimas hepáticas, pero que era más notable en el grupo en el que se había administrado melatonina, en la dosis de 10 miligramos diarios ²⁹.

Otro estudio elaborado en la *Universidad de Annamalai*, en la Facultad de Medicina, con ratas macho adultas a las que se les dividió en tres grupos (grupo I control; grupo II melatonina 0,5mg/kg; grupo III melatonina 1mg/kg) demostró que la melatonina es un fuerte antioxidante

capaz de neutralizar radicales libres, lo cual protege a las membranas celulares del daño oxidativo.

La melatonina produjo una disminución significativa en los niveles de colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y ácidos grasos libres. Por lo tanto, muestra su acción antihiperlipidémica ³⁰.

Celinski et al realizaron un estudio con 74 pacientes diagnosticados por biopsia hepática de NAFLD, según las siguientes características: esteatosis hepatocitos, hinchamiento de ellos, inflamación lobular y fibrosis en etapa avanzada. De todos los pacientes, 42 de ellos presentaron un metabolismo en las grasas disfuncional. En dicho estudio se comprobó que los pacientes con el tratamiento de metformina y triptófano redujeron los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, IL-1b, IL-6 y TNF α , así como la reducción de triglicéridos y LDL ³¹.

En otro estudio realizado por *Gonciarz et al*, el tratamiento de 4 semanas de duración con melatonina produjo una atenuación de la resistencia a la insulina, un aumento en los niveles plasmáticos reducidos de adipocinas, incluyendo adiponectina, grelina y leptina y una mejora de las enzimas hepáticas en pacientes con NASH. El tratamiento con melatonina fue seguro y bien tolerado por los pacientes ³³.

Si bien es cierto, en un modelo experimental con ratas, se observó que la melatonina no fue capaz de revertir un estado de esteatosis establecida. Curiosamente, la administración de melatonina no se asoció con un cambio significativo en el perfil metabólico de lípidos ³².

6.6 Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico es un ácido hidrofílico biliar que se utiliza en varias enfermedades que cursan con colestasis. Posee diversas propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Laurin et al demostraron en su estudio piloto que, en un tratamiento de 12 meses con dicho ácido, en pacientes con NASH, hubo una mejoría de las enzimas hepáticas y de la esteatosis.

Un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego en 126 pacientes con dosis de 28-35mg/kg día mostró una mejoría de los parámetros hepáticos, así como de la fibrosis.

Sin embargo, un estudio aleatorizado de 166 pacientes con NASH, recibieron 13-15mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico o placebo durante un periodo de 2 años y no se encontraron cambios en la esteatosis, necroinflamación o fibrosis ²².

En general los datos obtenidos hasta el momento no muestran una mejoría significativa con el AUDC, por ello no se recomienda como tratamiento, aunque serían necesarios más estudios que incluyeran mayor número de pacientes y mayor dosis de dicho ácido ²³.

6.7 Eje FXR-ácido biliar

La activación del FXR, receptor intracelular del ácido biliar, receptor nuclear X farnesoide, tiene una gran variedad de efectos tales como mejorar el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, disminuir la glucogénesis, lipogénesis y produce un aumento de la oxidación de los ácidos grasos ³⁵.

En el ensayo *FLINT* (un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo), los 283 pacientes fueron asignados al azar a recibir OCA (agonista del FXR) una dosis de 25mg al día o placebo, durante 72 semanas. Los resultados obtenidos fueron una mejoría histológica.

Sin embargo, se produjo efectos adversos como el prurito y un aumento en las concentraciones séricas de colesterol total y LDL.

Investigaciones futuras deberán aclarar los efectos de OCA en la mejora de los parámetros e histología de NAFLD. Además, estos estudios deberán abordar las posibles consecuencias de los cambios en los lípidos en los resultados cardiovasculares.

Por ello es necesario seguir investigando acerca de la eficacia y seguridad de dicho fármaco ³⁴.

6.8 Biciclol

Bicicol es el nuevo “antihepático” sintético cuya función es proteger al hígado de la oxidación y se utiliza para tratar pacientes con hepatitis B crónica en China.

Han et al estudiaron la eficacia de dicho fármaco con 248 pacientes que presentaban NAFLD y resistencia insulínica. Primero fueron tratados con cambios en los hábitos de vida y metformina (500 mg/3 veces al día). Posteriormente se asignaron al azar en 2 grupos de tratamiento de 24 semanas; los que tomaban biciclol 25 mg 3 veces al día y, los que tomaban vitamina E 100 mg 3 veces al día. Ambos grupos presentaron una disminución de esteatosis, inflamación, daño de los hepatocitos. Cabe destacar que la disminución de la inflamación y de la actividad de NAFLD fue mayor en el grupo de biciclol. Por ello, se necesitan más estudios que prueben la eficacia y seguridad de dicho fármaco para el tratamiento de los pacientes con EHGA ²².

6.9 Vitamina D

Los pacientes con NAFLD presentan pequeñas concentraciones séricas de 25-hidroxi vitamina D. Si bien es cierto que existen otras enfermedades que presenta deficiencia de dicha vitamina e incluso en sujetos sano; por ello su relación de causa y efecto es difícil de determinar y son necesarios más estudios que investiguen si existe relación y cuál puede ser su efecto beneficioso para NAFLD ²².

6.10 Terapias basadas en incretinas

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona que pertenece al grupo de los incretinas, las cuales se secretan en el íleon distal y en el colón proximal por las células L. Tiene diversas funciones metabólicas como el aumento de la secreción de insulina por parte del páncreas de manera dependiente de la glucosa, suprimir la secreción de glucagón del páncreas, disminuye el apetito, inhibe la secreción ácido estomacal y el vaciamiento gástrico ³⁵.

Los agonistas de los receptores de GLP-1 como exanatida y liraglutida han sido aprobadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, un metaanálisis ha mostrado resultados beneficiosos para EHGNA, ya que producen una disminución de enzimas hepáticas, una disminución de la grasa hepática y fibrosis.

El estudio *LEAN* demostró la eficacia y seguridad de liraglutida, en el cual se vio que un 39% de los pacientes con liraglutida presentaban una resolución de la NASH sin empeoramiento de la fibrosis, por lo que pudiera ser una terapia atractiva para dicha patología.

Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), como sitagliptina y vildagliptina, prolongarían la acción de GLP-1, sin embargo, son necesarios más estudios que prueben su eficacia ³⁴.

6.11 Terapias antifibróticas

La fibrosis hepática es un predictor muy importante de la mortalidad en pacientes con NAFLD. Por ello una de las vías de investigación es la terapia farmacológica orientada a regular diversos aspectos de la fibrogénesis ³⁴.

Simtuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la lisil oxidasa 2 (LOXL2), la cual es una enzima fundamental para la formación del colágeno. Se encuentra en estudio fase IIb ³⁶.

La galectina 3 es una proteína que se expresa en las células inmunes, se une a la galactosa y participa en la fibrogénesis hepática. En un estudio de fase I realizado en 31 pacientes con NASH diagnosticada por biopsia con fibrosis avanzada, una dosis alta de GR-MD-02 de 8 mg / kg

durante 6 semanas fue segura y produjo mejoría hepática. Por ello el inhibidor GR-MD-02 es un buen objetivo y actualmente se encuentra en ensayo clínico de fase II de seguridad y eficacia ³⁶.

6.12 Orlistat

Se ha demostrado que una de las terapias más eficaces para el tratamiento de la esteatosis hepática es la pérdida de peso de manera gradual. Para ello se investigó el uso del fármaco orlistat. Es un inhibidor reversible de la lipasa y evita la absorción entérica de lípidos.

Harrison et al estudiaron dicho fármaco en comparación con el placebo en 55 pacientes obesos con EHNA. Todos fueron tratados con anterioridad con vitamina E y dieta durante 36 semanas. Después se dividieron en dos grupos, unos con placebo y el otro con orlistat. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, existen otros estudios que sí apuntan una mejoría en las enzimas hepáticas y en la histología del hígado ²⁸.

6.13 Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos, la inflamación del tejido adiposo, la disfunción endotelial, y el aumento de HDL, adiponectina y la sensibilidad a la insulina. Están aprobados en Estados Unidos para tratar la hipertrigliceridemia ²³.

Parker et al observó en un metaanálisis una mejoría en el almacenamiento de lípidos en el hígado, sin observar mejoría en las enzimas hepáticas. Presentan efectos adversos mínimos, pero son necesarios más estudios con muestras más grandes para demostrar su eficacia en NAFLD ²⁸.

6.14 Pentoxifilina

Es un fármaco agonista del factor de necrosis tumoral- α , el cual produce una reducción en la síntesis de radicales libres de oxígeno. Modelos experimentales en animales han demostrado un posible efecto antifibrótico, con una mejoría en la histología hepática.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado a 55 pacientes con EHNA, mostró una mejoría en la fibrosis, aunque no fue del todo significativa.

Zein et al afirmaron que la administración de pentoxifilina (1200 mg / d) durante 12 meses mejoró las características histológicas de la NASH (esteatosis, inflamación lobular, NAS y fibrosis) en comparación con placebo.

Por ello antes de poder llegar a recomendar pentoxifilina como tratamiento, se deben de realizar más estudios que aporten datos más grandes y de mayor certeza ²⁵.

6.15 Inhibidor selectivo de la caspasa

Se ha demostrado que la apoptosis de los hepatocitos se produce en NASH, y esto se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

Existe un ensayo controlado con placebo que se encuentra en fase 2, de 124 pacientes, en el que se compara placebo, con un inhibidor selectivo de la caspasa a dosis variables durante un periodo de 4 semanas. En el grupo que recibió una dosis mayor de 40 mg se observó que las enzimas hepáticas mejoraban, aunque sólo la ALT fue significativa. No tuvo efectos adversos ²⁵.

7 Conclusiones

Como se ha revisado en este trabajo, se han realizado varios estudios para investigar la utilidad de varios fármacos para el tratamiento de NAFLD/NASH. Si bien es cierto, existe una falta de consenso en cuanto a cuáles son los fármacos más eficaces y seguros a la hora del tratamiento de dicha enfermedad.

El principal pilar terapéutico es la pérdida de peso, ya sea mediante una dieta hipocalórica o ejercicio físico, ya que esto se ha visto ligado a una reducción de la esteatosis. Es necesario que la pérdida de peso sea de al menos un 5% para que se mejore la esteatosis, aunque puede ser necesario una pérdida de peso mayor para mejorar la inflamación.

Es importante tratar el síndrome metabólico, puesto que es la causa subyacente del hígado graso en muchas ocasiones, para ello se utilizan sensibilizadores de la insulina, hipolipemiantes y bloqueadores del receptor de la angiotensina.

En la actualidad, los fármacos más recomendados y con mayor efecto beneficioso son los sensibilizadores de la insulina (tiazolidinedionas) y la vitamina E. Pero presentan efectos adversos, por ello son necesarios más estudios para comprobar su seguridad.

La vitamina E administrada a dosis diarias de 800 UI / día mejora la histología hepática en adultos no diabéticos con NASH comprobada por biopsia y por ello debe de recomendarse este fármaco como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes.

No se recomienda la administración de vitamina E en pacientes diabéticos, NAFLD sin biopsia hepática, cirrosis NASH o cirrosis criptogénica.

La metformina no produce mejoría en la histología hepática y, por tanto, no se recomienda como tratamiento.

El ácido ursodesoxicólico no se recomienda como tratamiento para NAFLD o NASH.

La pentoxifilina, las estatinas, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina y los ácidos grasos omega-3 tienen alguna promesa, pero sus efectos deben ser validados mediante ensayos clínicos grandes y bien diseñados, que demuestren mejor su eficacia.

Están en estudios fármacos como el ácido obetecólico, biciclol, vitamina D y las terapias basadas en incretinas (agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4), los cuales

han demostrado beneficios en cuanto a la reducción de la esteatosis hepática pero necesitan más que prueben su utilidad para dicha patología.

Y por último como novedad, se está investigando el poder beneficioso de la melatonina ya que en varios estudios se ha demostrado su capacidad antihiperlipidémica y antioxidante. Además de disminuir la resistencia a la insulina en algunos estudios. Estos hallazgos hacen que la melatonina sea un candidato atractivo para las pruebas en pacientes con NASH en ensayos clínicos controlados de gran tamaño.

8 Bibliografía

- 1) **Llorenç R, Torán P, Auladell M.A y Pera G.** Esteatosis hepática no alcohólica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):419-24.
- 2) **Coronel E, Coronel M.** Non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(1):58-65.
- 3) **Brent A.** Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 2017.
- 4) **Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T.** Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2012. 18(19). 2300-2308.
- 5) **Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B.** Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008. 100. 565-578.
- 6) **García C.** Enfermedad hepática grasa no alcohólica. **En:** Montoro M.A, García J.C, et al, editores. *Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª Edición. España: Jarpyo Editores; 2012. 815-824.
- 7) **Verdelho M and Cortez H.** Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(36): 12956–12980.
- 8) **JR, Barba.** Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin*. 2008. 4. 216-232.
- 9) **Herrera A, Nasiff A, Arus E, Cand C, León N.** Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Cubana Med*. 2007. 46
- 10) **Dyson JK, Anstee QM, McPherson S.** Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Postgrad Med J*. 2015. 91. 92-101.
- 11) **Brea A, Puzo J.** Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2010. 22(6). 259-271.
- 12) **Sanches S.C, Ramalho L, Augusto M, Mara da Silva D and Ramalho F.S.** Nonalcoholic Steatohepatitis: A Search for Factual Animal Models. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 1-13.

- 13) **Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica.** Junio de 2012. World Gastroenterology Organisation.
- 14) **Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T.** Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015. 21(13). 3777-3785.
- 15) **Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S.** Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol.* 2014;20: 16831–16840.
- 16) **Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4835–4845.
- 17) **Golabi P, Locklear C.T, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L and Younossi Z.** Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(27): 6318–6327.
- 18) **Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.** Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51: 121–129.
- 19) **Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA.** Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology.* 2009;49: 80–86.
- 20) **Vilar E, Martinez Y, Calzadilla L et al.** Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149: 367–378.
- 21) **Chalasani N, Younossi Z, Lavine J.E, Diehl A. M, Brunt E. M et al.** The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012; 142 (7): 1592-1609.

- 22) **Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4835–4845.
- 23) **Gawrieh S and Chalasani N.** Pharmacotherapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015; 35(3): 338–348.
- 24) **Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y et al.** The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetología.* 2014; 57 (5): 878-890.
- 25) **Hardy T, Anstee Q.M and Day C.P.** Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Current Opinion/www.co-gastroenterology.com.* 2015; 31(3): 175-183.
- 26) **Spengler E.K and Loomba R.** Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(9): 1233-46.
- 27) **Ekhlesi G, Mohammadi R K, Agah S, Zarrati M et al.** Do symbiotic and Vitamin E supplementation have favorite effects in nonalcoholic fatty liver disease? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci.* 2016; 21: 106.
- 28) **Vizuite J, Camero A, Malakouti M, Garapati K and Gutierrez J.** Perspectives on nonalcoholic fatty liver disease: an overview of present and future therapies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2017; 5: 67–75.
- 29) **Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek P.C, Brzozowski T and Konturek S.J.** The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with non alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2012, 63, 1, 35-40.
- 30) **Subramanian P, Mirunalini S, Pandi-Perumal S.R, Trakht I and Cardinali D.P.** Melatonin treatment improves the antioxidant status and decreases lipid content in brain and liver of rats. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 571: 116-119

- 31) **Celinski K, Konturek P.C, Slomka M, Cichoz-lach H, Brzozowski T, Konturek S.J and Korolczuk A.** Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease - 14 months followup. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014; 65(1): 75-82.
- 32) **Hatzis G, Ziakas P, Kavantzias N et al.** Melatonin attenuates high fat diet-induced fatty liver disease in rats. *World J Hepatol*. 2013; 5(4): 160-169.
- 33) **Gonciarz M, Bielan ´ski W, Partyka R, Brzozowski T, Piotr et al.** Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J. Pineal Res*. 2013; 54: 154–161.
- 34) **Abdul M. Oseini, Arun J. Sanyal.** Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver international*. 2017; 37(S1): 97-103.
- 35) **Ilan Y.** Review article: novel methods for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis – targeting the gut immune system to decrease the systemic inflammatory response without immune suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44: 1168–1182.
- 36) **Hyunwoo Oh, Dae Won Jun, Waqar K Saeed and Mindie H Nguyen.** Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2016; 22:327-335.