
OPCIONES TERAPEUTICAS DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA -EHNA-

Dr. Junichi Gabriel Nakamura, Dr. Julio Marcelo Caceres
Dr. Mauricio Omar Cardozo, Dra. Flavia Carol Schmidt

RESUMEN

La esteatohepatitis no alcohólica es una entidad caracterizada por cambios histológicos en el hígado debido al depósito de grasa, no asociado al consumo de alcohol. En su evolución es una patología que puede progresar a la cirrosis, por lo que es necesario establecer una terapéutica adecuada. Hasta el momento los mayores beneficios se han obtenido a través del tratamiento de las enfermedades asociadas como ser el sobrepeso, la dislipemia, la diabetes y la hipertensión, sin haberse podido establecer un tratamiento farmacológico eficaz.

Los medicamentos más utilizados y que resultaron parcialmente efectivas son los hipoglucemiantes orales, entre ellos las tiazolidindionas.

SUMMARY

The nonalcoholic steatohepatitis is a liver disease with characteristics are histologic changes as hepatic fat, not associated with consumption of alcohol. It is an illness that progresses to cirrhosis and that is for it is necessary to establish an appropriate treatment. Until this moment the most efficient therapeutic have been reached through the treatment of the associated disease as obesity, dyslipidemia, diabetes and hypertension and still haven't found an adequate pharmacological treatment.

The most useful medications with better results have been the insulin-sensitizing agent as thiazolidinediones.

INTRODUCCION

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad por depósito de grasa no asociada al consumo de alcohol, dentro de esta entidad se hallan incluidas la esteatosis hepática simple y la EHNA propiamente dicha⁽¹⁾. Esta patología está fundamentalmente asociada a la resistencia a la insulina por lo que se sugiere que es la manifestación hepática del síndrome metabólico.⁽²⁻⁴⁾

Dado que no hay una terapéutica estandarizada, el objetivo de este trabajo es brindar una perspectiva del estado actual de los conocimientos sobre el tratamiento de la EHNA.

METODO DE LOCALIZACION, SELECCION Y EVALUACION DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS

Descripción del método: la búsqueda fue realizada utilizando bibliografía de la especialidad, anatomía patológica y revistas de gastroenterología, clínica médica y consultando bases de datos en Internet. Los libros de texto que se utilizaron como referencia fueron Sleisenger Fordtland de Enfermedades gastrointestinales y hepáticas y *Gastrointestinal and Liver Pathology* de Donahue y Montgomery que centran la terapéutica en la eliminación o modificación de los factores que lo acompañan: diabetes, hiperlipidemia, obesidad e hipertensión arterial.

Las revistas consultadas son *New England Journal Medical*, *Clin Gastroenterology Hepatology*, *Lancet*, *American Journal Gastroenterology* y *Hepatology*.

La base de datos empleada fue el Medline, las palabras claves fueron EHNA, esteatosis hepática, tratamiento; nonalcoholic steatohepa-

titis (NASH) y fechas de publicación a partir del año 2000.

Los artículos se seleccionaron teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos con fechas de publicación posteriores al año 2000
- Trabajos de casos y controles, ensayos clínicos, revisiones anteriores y estudios piloto
- Aquellas que comparaban la efectividad de distintas terapias
- Aquellos que empleaban como medio para evaluar el tratamiento parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos e imagenológicos.
- Estudios que incluían a pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión: fueron excluidos aquellos trabajos cuya población evidenciaba otro tipo de enfermedad hepática como ser hepatitis B, C o enfermedades autoinmunes (hepatitis y colangitis del mismo origen) y que ingerían drogas hepatotóxicas.

DESARROLLO

A partir de los mayores conocimientos de la patogenia de la EHNA se han realizado diversos ensayos clínicos y estudios piloto dirigidos a atenuar los distintos factores patogénicos como por ejemplo la insulino-resistencia; el tratamiento de los mismos es fundamental en la EHNA, así como también el tratamiento de las enfermedades asociadas, debido a la íntima relación patogénica existente con el síndrome metabólico ya que muchos pacientes presentan sobrepeso y obesidad.^(5, 6)

El tratamiento de esta puede ser dietético, farmacológico y quirúrgico.⁽⁷⁾ Hay ensayos pilotos que sugieren que estos pacientes deben ser sometidos a tratamientos dietéticos y recomendar la práctica de ejercicio aeróbico evitando los períodos de ayuno prolongado ya que éstos se asocian a un agravamiento de la EHNA^(8,9). El fármaco que se ha ensayado en pacientes obesos con diagnóstico de EHNA es el orlistat, un inhibidor de la lipoproteinlipasa, durante 6 meses o más, observándose una disminución de las transaminasas y una clara disminución de la esteatosis y de la actividad inflamatoria a nivel hepático⁽¹⁰⁾. Otra de las patologías asociadas es la Diabetes Mellitus, la cual es imprescindible controlar para evitar la progresión de esta patología. La dislipemia también se observa frecuentemente en estos pacientes por lo que debe ser tratada, se han realizado ensayos con probucol un hipocolesterolemia con efecto antioxidante, en 17 pacientes a dosis de 500 mg/día durante 6 meses, demostrándose una disminución en las cifras de GOT y GPT⁽¹¹⁾. También se ha observado EHNA en casos específicos, como ser asociada a nutrición parenteral prolongada, debiendo en estos casos reducir el aporte de glucosa o, también asociada a cirugía intestinal derivativa yeyuno ileal.

Entre los fármacos utilizados para reducir la insulino-resistencia se encuentran las Tiazolidionas: como la pioglitazona y la rosiglitazona; las biguanidas: como la Metformina. Las primeras actúan sobre el PPAR δ (receptor gamma del proliferador de peroxisoma) incrementando la utilización periférica de la glucosa^(5, 10-12). Dos de las drogas incluidas en este grupo han sido utilizadas, la rosiglitazona y la pioglitazona; a corto plazo se ha demostrado en 30 pacientes que la rosiglitazona en dosis de 400 mg/día es capaz de disminuir e incluso normalizar los valores de transaminasas a la vez que mejora la histología en pacientes con EHNA; la mayoría diabéticos⁽¹²⁻¹⁵⁾.

La pioglitazona ha sido utilizada en un estudio piloto con 18 pacientes no diabéticos con EHNA administrándoles diariamente 30mg por 40 semanas. Dando como resultado la disminución de las enzimas hepáticas en un 72% de los pacientes y con buenos resultados histológicos en la biopsia posterior⁽¹⁶⁾. El efecto adverso más perjudicial fue el incremento de peso. Otros tipos de hipoglucemiantes son las biguanidas, dentro de esta la metformina fue utilizada en el tratamiento de la EHNA reduciendo la insulinoemia y mejorando la sensibilidad a ésta, además de inhibir al Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), y las respuestas que este induce, como ser las esteatosis y la necrosis. La dosis utilizada fue de 500 mg/día en 14 pacientes durante 4 meses, resultando en la normalización de los niveles de transaminasas, disminución

de la insulino-resistencia y el volumen hepático en un 50 %.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

En cuanto al tratamiento con fármacos hepatoprotectores el Ácido Urso dexoi cólico (UDCA) tiene un efecto estabilizante de la membrana hepatocitaria, antiapoptótico y disminuye la expresión de las moléculas HLA tipo II (inmunomodulador). Sin embargo en dos series de pacientes con EHNA el tratamiento con este fármaco solo produjo una discreta mejoría de la actividad necroinflamatoria. El ensayo clínico de mayor muestreo incluyó 168 pacientes, evidenciando que el UDCA a dosis convencionales 13-15 mg/kg/día durante 2 años no es eficaz ni en la reducción de las transaminasas, ni en la mejoría histológica, por lo que se sugiere que este fármaco no es útil en el tratamiento de la EHNA, al menos a las dosis ensayadas⁽²⁰⁾.

También ha sido utilizado por su poder antioxidante la vitamina E, ésta inhibe la expresión de factor de crecimiento beta y de las células estrelladas, que son las principales mediadoras de las fibrogénesis hepática, también reducen parcialmente la formación de citoquinas inflamatorias y del anión superóxido. En un ensayo que incluyó 12 pacientes adultos se les administró 300 mg/día de vitamina E durante un año, más instrucciones dietéticas. Este estudio incluía pacientes con y sin EHNA, todos obesos⁽²¹⁾. Los niveles de las enzimas hepáticas y del factor de crecimiento beta, de la inflamación y esteatosis mejoraron. En otro estudio con vitamina E versus ejercicios aeróbicos no quedó evidenciada la superioridad en cuanto a la eficacia del primer tratamiento con respecto al segundo, por lo que debería realizarse estudios con mayor número de pacientes⁽²²⁾. También se han empleado combinaciones de fármacos, es decir un hipoglucemiante más un hepatoprotector. La pioglitazona fue utilizada en un estudio randomizado combinado con un antioxidante: la vitamina E comparando su eficacia versus la administración de vitamina E sola. Los pacientes eran no diabéticos, no cirróticos y con EHNA comprobada por histología. La dosis utilizada fue de pioglitazona 30mg/día más 400 UI de vitamina E por un lado y por el otro vitamina E 400 UI sola; por 48 semanas. Comprobándose la eficacia de la combinación en la disminución de la esteatosis, fibrosis, ácidos grasos e insulinoresistencia.⁽²³⁾

Un estudio randomizado utilizó a la metformina, vitamina E y dieta, comparando los distintos tratamientos. Sobre un total de 110 pacientes, 55 fueron tratados con metformina 2g por día, 28 fueron tratados con vitamina E 800 UI/día y a los 27 restantes se les indicó dieta. Se evaluaron los niveles de las enzimas hepáticas, la insulino-resistencia y se realizaron biopsias pre-tratamiento. En todos los casos las enzimas bajaron sus niveles y hubo una disminu-

ción de peso, pero solo en los pacientes tratados con metformina se obtuvieron mejorías significativas en la biopsia como reducción de la necroinflamación, la grasa hepática y la fibrosis demostrando mayor eficacia ⁽²⁴⁾.

Otra de las drogas potencialmente útil es la pentoxifilina que es un inhibidor del FNT α (factor de necrosis tumoral alfa) implicado en la patogenia de la EHNA. Fue utilizada en un estudio con 18 pacientes de 34 años +/- 7.8 con histología compatible con EHNA y elevación de transaminasas, quienes fueron tratados con dosis de 400 mg/día durante 6 meses, obteniéndose mejorías clínicas y bioquímicas ⁽²⁵⁾.

El losartan es un inhibidor del receptor de la angiotensina, cuya eficacia fue demostrada en un estudio con una población de 7 pacientes con hipertensión y EHNA tratados con esta droga en dosis de 50 mg/día durante 48 semanas, quedando evidenciada una sensible mejoría en la histología, disminuyendo la fibrosis y la necroinflamación, además de los niveles de transaminasas, no observándose efectos colaterales ⁽²⁶⁾.

CONCLUSION

Concluimos que sobre la base de los estudios realizados los fármacos más utilizados y que arrojaron mejores resultados clínicos, bioquímicos e histológicos en el tratamiento de la EHNA son los hipoglucemiantes orales, dentro de estos las tiazolidindionas, rosiglitazona en dosis de 400 mg /día y pioglitazona 30 mg/día . Este grupo de hipoglucemiantes demostró mayor eficacia que la metformina.

Otras drogas empleadas son los hepatoprotectores y antioxidantes, como ser el UDCA y la Vitamina E, los cuales no tuvieron buenos resultados y los estudios realizados incluyen menor cantidad de pacientes

El tratamiento de las patologías asociadas ha demostrado ser de mayor utilidad en esta entidad, es decir disminuir el sobrepeso, tratar la dislipidemia y controlar la diabetes.

Se deberían realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes para obtener mayor información y conclusiones valederas que permitan establecer una terapéutica adecuada para esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Clemente G, Garcia -Monzón C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. Med Clin Bar.2003; 121:102-8.
2. Fernandez Bermejo M, Garcia-Monzon C. A wider wiew diagnosticcriteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2002;122:840-2.
3. Locabuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Gastrointestinal and Liver Pathology. USA. Editorial Elsevier's. edición 2005:573-575.
4. Sleisenger MS, Fordtland JS. Enfermedades gastrointestinales y Hepáticas. Bs As. Editorial Panamericana 7ª edición. 2004; 2: 1476-1484.
5. Marchesini G, Natale S, Manini R y col. The treatment of fatty liver disease associated with the metabolic syn-

- drom. Alimentary Pharmacology and Therapeutic 2005;22:37.
6. Crespo J, Cayón A, Pons-Romero F. Patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica y potenciales dianas terapéuticas. Gastroenterol Hepatol . 2004; 27 (supl 1): 15-23.
7. Solga SF, Alkhrise A, ET AL. Gastric bypass surgery markedly improves liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis .Gastroenterology 2003;124:A-704.
8. Angulo P, indor kd. Tratament of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. Sem liver dis 2001;21:81-88
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;(16):1221-31
10. Harrison SA, Ramrakhiari S, et al. Orlistat in the treatment of NASH, a case series . Am Clin Gastroenterol 2003;98:926-30
11. Merat S, Malekzadeh R, Solwabi MR, et al. Probuocol in the ment of nonalcoholic steatohepatitis an open labeled study. J Clin. Gastroenterol 2003;36:266-8.
12. Cadwell SH, Hespeneheide EF, Reidick JA. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001;46:519-25.
13. Tahan V, Eren F, Yavus D, et al. Rosiglitazone attenuates liver inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2003;38 (supl 2):4277
14. Neuschwander- Tetry BA, Brunt E, Sponseller C, et al. Interim results of a pilot study demostreting the early effect of the PPAR-gama ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotranferases, hepatic steatosis and body weight in patient with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2003;38 :434-40. .
15. Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Oliver D, Bacon Bimproved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gama ligand rosiglitazone. Hepatology 2003;38:1008-1017.
16. Promrat K, Luchman G, Uwaifo G y col. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2004; 39: 188-196.
17. Marchessini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. Lancet 2001 ;358 :893-894.
18. Linn HZ, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda F, Romnnet G, Diehl A. Metformin reversen fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat Med 2000;6:998-1003.
19. Nair S, Dihel AR, Prrillo R. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): Efficasy and safety a preliminary report . Gastroenterology 2002;suppl4 a:122.
20. Lindor KD , Kowdley Kkv, et al . Ursopdesoxycolic acid of treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology. 2004;39(3):602-3.
21. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K y col. Pasma transforming growth factor- beta 1 level and efficacy of alpha tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2001; 15: 1667
22. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2002 ;122 :669.
23. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ y col. A pilot study of vitamin e versus vitamin e and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic esteatohepatitis . Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 1059-60. 2002;346
24. Bugeanesi E, Gentilcore E, et al . A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. American journal of gastroenterology. 2005;vol 10 0:1082
25. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R y col. Beneficial effects of tumor necrosis factor- alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical and metabolic parameters of patiens with nonalcoholic steatohepatitis. American Journal of Gastroenterol. 2004; 99: 1046-52.
26. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M y col. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2004; 40: 1222-5.