

# Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica

## Tratamiento

**Coordinador:** Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

**Participantes:** Dra. Margarita Dehesa Violante, Dra. Sarai González Huezo, Dr. Ricardo Raña Garibay, Dr. René Malé Velázquez, Dr. Juan Pablo Pantoja, Dr. Fernando Centeno Cárdenas, Dr. José Luis Sanjurjo García

### ¿En qué casos está indicado el tratamiento para el hígado graso no alcohólico?

- En todo paciente con hígado graso no alcohólico que tenga algún factor de riesgo (obesidad, hiperlipemia, hipertensión arterial, diabetes o resistencia a la insulina).<sup>1,2</sup>

**Nivel de evidencia 3. Recomendación C**

- A todo paciente con diagnóstico comprobado de esteatohepatitis.<sup>3</sup>

**Nivel de evidencia 3. Recomendación C**

- A todo paciente con hígado graso no alcohólico con alteración de las pruebas hepáticas y sin evidencia de otra causa.<sup>4</sup>

**Nivel de evidencia 3. Recomendación C**

- En el caso de cirrosis no hay evidencia de que algún tratamiento la revierta, por tanto, sólo se pueden recomendar las medidas generales que se aplican en pacientes cirróticos de cualquier causa.<sup>5</sup>

**Nivel de evidencia 2. Recomendación B**

### ¿Cuál es la importancia de la dieta y del ejercicio para lograr mejor control de peso y normoglucemia en el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica?

La importancia radica en que ambas medidas mejoran la resistencia a la insulina, con lo que se ha demostrado que mejoran las alteraciones en los análisis de laboratorio y las biopsias. En el obeso, la dieta y el ejercicio se recomiendan con la intención de bajar de peso y en el no obeso para mejorar el perfil metabólico. No es necesario que tengan éxito ambas medidas. No se sabe si la baja de peso sola pueda ser de utilidad, pero el ejercicio sólo puede ser de beneficio.<sup>6,7</sup>

**Nivel de evidencia 1 recomendación A**

### ¿Cuáles son y cuál es la utilidad de los medicamentos para bajar de peso?

En México, hay dos productos aprobados para la disminución de peso:

El orlistat que es un inhibidor de la lipasa entérica, cuyo efecto es causar absorción intestinal deficiente de las grasas ingeridas y la sibutramina, un inhibidor de la recaptura de la serotonina y norepinefrina, que reduce el umbral de saciedad posprandial y aumenta el gasto energético.

Aunque temporalmente son útiles para bajar de peso, su papel en la enfermedad grasa del hígado no alcohólica es discutible, ya que los estudios que demuestran beneficio son pequeños y con programas de disminución de peso, que por ellos mismos han demostrado mejoría en estos enfermos, por tanto no se recomiendan.<sup>8,9</sup>

*Nivel de evidencia 3. Recomendación C*

### ¿Cuál es la utilidad de los medicamentos que reducen la esteatosis?

Se han estudiado varios agentes que reducen el peso o mejoran el perfil metabólico del paciente; sin embargo, ninguno por si solo ha demostrado mejorar la esteatosis.<sup>10</sup>

*Nivel de evidencia 5. Recomendación E*

### ¿Cuáles son y cuál es la utilidad de los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina?

Tiazolidenedionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona) y metformina.

Tiazolidenedionas:<sup>11,12</sup> Mejoran la sensibilidad a la insulina activando el factor de transcripción nuclear, activando el receptor gama de los perixomas (PPARG $\gamma$ ).

Se ha demostrado que dichos medicamentos disminuyen la esteatosis e inflamación aunque de manera temporal. Los estudios son pequeños y de corta duración. La troglitazona, actualmente se encuentra fuera del mercado ya que se ha demostrado hepatotoxicidad.

*Nivel de evidencia 3. Recomendación C*

Metformina:<sup>13</sup> Es el tratamiento de elección en pacientes obesos y con diabetes de tipo II. Mejora la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia,

disminuyendo la producción de glucosa hepática y aumentando la toma de glucosa periférica por los músculos. Revierte la resistencia a la insulina generada por efecto del factor de necrosis tumoral alfa en los hepatocitos. Se ha demostrado que la metformina mejora las pruebas de función hepática y la histología.

*Nivel de evidencia 3. Recomendación C*

### ¿Cuáles son y cuál es la utilidad de los medicamentos que inhiben la respuesta inflamatoria de las citocinas?

Pentoxifilina:<sup>14</sup> Su acción es derivada de la disminución de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa y por ende mejora la inflamación. Existen trabajos que apoyan la mejoría bioquímica e histológica, pero son pequeños y con pobre valor estadístico.

*Nivel de evidencia 3. Recomendación C*

Losartan:<sup>15</sup> Es un inhibidor del angiotensinógeno II, su efecto en el hígado graso se ha relacionado a una disminución de la expresión de las citocinas en el hígado, disminuyendo la actividad de las células estelares, mejorando la bioquímica y la histología en estos pacientes.

*Nivel de evidencia 3. Recomendación C*

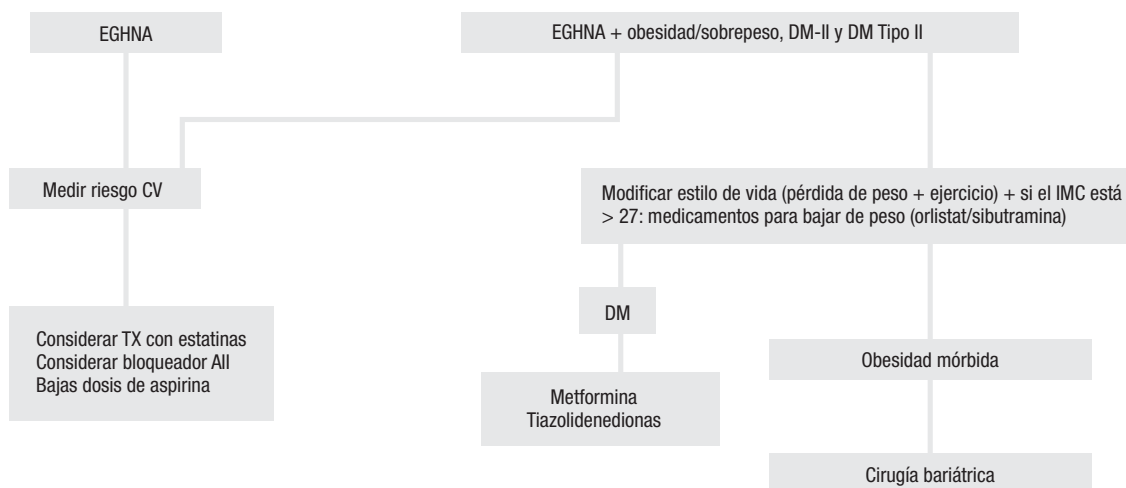
### ¿Qué otros medicamentos se investigan y cuál es su utilidad en la enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Vitamina E, Betaina, ácido ursodeoxicólico, estatinas, adenosin metionina, fibratos, oligofruktosa, ácido fólico, n-acetil cisteína y otros. No se recomiendan ya que los estudios que los apoyan son abiertos, de pequeño tamaño y corta duración.<sup>16</sup>

*Nivel de evidencia 5. Recomendación E*

### ¿Cuáles son los riesgos y beneficios de la cirugía bariátrica en la hepatopatía grasa no alcohólica?

Es el mejor tratamiento para los pacientes extremadamente obesos, produciendo en ellos disminución



Traducido y modificado de la referencia.<sup>19</sup>

de 61% del peso o sobrepeso. Mejora el síndrome metabólico y el control de la diabetes mellitus, la esteatosis, inflamación y la fibrosis en pacientes con esteatohepatitis establecida. Aún en centros especializados (más de 100 operaciones bariátricas por año), la cirugía bariátrica no está exenta de riesgos, informándose mortalidad hasta de 3% y morbilidad de 10%. Recomendamos que esta cirugía se realice en centros altamente especializados y con abordaje multidisciplinario.<sup>17,18</sup>

**Nivel de evidencia 2. Recomendación B**

### ¿En la actualidad, cuál es el tratamiento más recomendado para el hígado graso no alcohólico?

A pesar del aumento de la prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica y los muchos estudios de diferentes medidas terapéuticas, ningún agente farmacológico ha demostrado concluyentemente mejorar la histología del hígado.

**Nivel de evidencia 1. Recomendación A**

Recomendamos, sin evidencia, el siguiente algoritmo para el manejo de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

## Referencias

- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
- Riley P, Sudarshi D, Johal M et al. Weight loss, Dietary Advice and Statin Therapy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Clin Pract* 2008;62:374-381.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
- Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589-93.
- Diehl AM. Hepatic Complications of Obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;34:45-61.
- Dekker MJ, Lee S, Hudson R, et al. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with or without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:332.
- Kadayifci A, Merriman RB, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:119.
- Liz, Maglioni M, Tu W et al. **Metanalysis: pharmacologic treatment of obesity.** *Ann Intern Med* 2005;142(7):532-46.
- Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. **A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639.
- Younossi MZ. Comunicación personal. DDW 2008
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidenedionas *N Eng J Med* 2004;351:1106-18.
- Lutchman G, Promrat K, Kleiner DE, et al. **Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis, relationship to histological improvement.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1048.
- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. **A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prospective diet in nonalcoholic fatty liver disease.** *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-90.
- Satpathy S, Sakhujia P, Malhotra V, et al. **Beneficial Effects of Pentoxifylline on Hepatic Steatosis, Fibrosis and Necroinflammation in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis.** *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:634-638.
- Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, et al. **Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate activation in non-alcoholic steatohepatitis.** *World J Gastroenterol* 2006;n12:322-326.
- Chávez Tapia NC, Téllez Avila FI, García Leyva J y col. Aspectos terapéuticos en la esteatohepatitis no alcohólica. Revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:487-495.
- Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and metabolism* 2008. Jun 16 (epub).
- Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz, et al. **Surgically-induced weight loss significantly improves non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome.** *Ann Surg* 2005;242,610-20.
- Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2008 Jun 16. [Epub ahead of print, In Press].