

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad hepática por depósito de grasa

Hepatic disease due to fat deposit

MsC. Sergio Del Valle Díaz, MsC. Marjoris Piñera Martínez, MsC. Juan Antonio Sanchez Vega y MsC. Jesús Díaz Fondén

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad hepática por depósito de grasa adquiere cada vez una importancia mayor como entidad y, al mismo tiempo, como factor de riesgo aislado o asociado al síndrome metabólico. Con el objetivo de actualizar algunos aspectos relacionados con esta hepatopatía, tales como su actual nomenclatura y nuevo enfoque etiopatogénico, se efectuó la presente revisión bibliográfica desde una perspectiva clínica, la que incluye datos elementales sobre la fisiopatología y las características de presentación de la entidad, así como las principales armas utilizadas en su diagnóstico, control o terapéutica. Se demuestra, además, que la visión sobre el tema ha cambiado en los últimos años y constituye fuente de investigación en múltiples grupos prestigiosos por las particularidades de su evolución.

Palabras clave: esteatosis hepática, hígado graso no alcohólico, lipidograma.

ABSTRACT

The hepatic disease due to fat deposit acquires greater importance as entity and, at the same time, as isolated or associated risk factor to the metabolic syndrome. With the objective of updating some aspects related to this hepatopathy, such as its current nomenclature and new etiopathogenic approach; the present literature review was carried out from a clinical perspective, which includes elementary data on the pathophysiology and the presentation characteristics of the entity, as well as the main tools used in its diagnosis, control or therapy. It is also demonstrated, that the vision on the topic has changed in the last years and it constitutes an investigation source in multiple noted groups due to the particularities of its clinical course.

Key words: hepatic steatosis, non-alcoholic fatty liver, lipidogram.

INTRODUCCIÓN

El término hígado graso o enfermedad hepática por depósito de grasa se refiere a una afección del hígado caracterizada por la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas (hepatocitos), lo que puede tener su origen en el consumo de alcohol igual o mayor a 20 gramos (gr) al día en hombres y 10 gr en mujeres y denominarse hígado graso alcohólico, o en otras causas y sin la ingestión de alcohol, con un espectro clínico patológico bien definido, conocido como enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.^{1,2}

La esteatosis hepática no alcohólica es la causa más frecuente, a nivel global, de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática realizadas a individuos asintomáticos.^{1,3,4} Esta hepatopatía comprende, desde el punto de vista histopatológico, un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis simple) hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, incluido el carcinoma hepatocelular -- según han descrito algunos especialistas en el tema --, en ausencia de otras alteraciones que sí pueden ir unidas al daño histológico por alcohol, como son la necrosis esclerosante hialina, la lesión venooclusiva de la enfermedad alcohólica, la proliferación ductular, colangiolitias y colestasis aguda.³⁻⁵

En esta revisión se abordan aspectos relacionados con la enfermedad hepática por depósito de grasa de origen no alcohólico o esteatosis hepática no alcohólica, la que se considera una consecuencia de manifestaciones complejas denominadas síndrome metabólico.⁶

DESARROLLO

El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones, entre las que figura la obesidad, especialmente de tipo central, con una circunferencia en la cintura mayor de 94 centímetros en el hombre y de 80 centímetros en la mujer; con frecuencia va unida a un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kilogramos por metros cuadrados de superficie corporal.

Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono, o bien diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero mayor de 150 miligramos por decilitro (mg/dL), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector), con cifras inferiores a 40 mg/dL en el hombre y 50 mg/dL en la mujer, e hipertensión arterial mayor a 140/90 mm de Hg.⁵⁻⁷

Al respecto, los autores de este artículo proponen la siguiente nomenclatura que define cada una de las formas de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

- Nomenclatura según términos empleados
 - Hígado graso (término general): cuando no es causada por el consumo de alcohol se conoce como hígado graso no alcohólico (HGNA).
 - Esteatosis hepática: acumulación de grasa en el hígado; sinónimo de hígado graso.
 - Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): cuando la acumulación de grasa en el hígado va unida además a un fenómeno inflamatorio.
 - Esteatohepatitis metabólica: término propuesto para describir el hígado graso con evidencia de un daño celular que va en progreso sin una causa determinada, pero con asociación al síndrome metabólico.

Etiopatogenia

Las causas implicadas en la aparición de la esteatosis se han dividido en 2 grupos: uno de origen metabólico congénito, como la abetalipoproteinemia, las hepatoesteatosis familiar, la galactosemia y glucogenosis; y el otro de génesis adquirida, como la diabetes mellitus, la obesidad, la hiperlipidemia, los ayunos prolongados, entre otros. Además de las causas tóxicas, por los fármacos (glucocorticoides, antirretrovirales, estrógenos, tetraciclinas y bleomicina) y los metales, como el fósforo, talio, uranio, entre otros.^{2,6-8}

El porqué algunos individuos obesos desarrollan solo esteatosis hepática y otros esteatohepatitis, sin lograr definir qué es lo que perpetúa el ciclo de daño hepatocelular y la fibrogénesis, que conduce a formas más invasivas de la enfermedad como la cirrosis y el cáncer; son interrogantes sobre la fisiopatología de esta entidad, que obligan a tener en cuenta la predisposición genética y la descripción de distintos polimorfismos en poblaciones en riesgo o la identificación de posibles genes predisponentes.^{9,10}

Normalmente el hígado tiene 5 gr de grasa por cada 100 gr de peso, con una mayor abundancia de los fosfolípidos, que llegan a constituir aproximadamente hasta 50 % del contenido total; en menor proporción, es decir, en 7 %, se hallan los triglicéridos y el colesterol no esterificado. La condición indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática es la retención de triglicéridos y ácidos grasos provenientes del tejido adiposo en los hepatocitos, los que se acumulan por la pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres, asociado a una disminución de la actividad de la insulina, cuya función es inhibir el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentar la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos, e impedir la beta-oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos.^{1,6}

Los estados de hiperinsulinismo, como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad, entre otros, disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, con la insulinoresistencia como el factor más implicado en el desarrollo de esteatosis hepática, aunque se reconoce que el trastorno metabólico inicial ocurre en los tejidos periféricos y que la esteatosis resultante tiende a agudizar la insulinoresistencia.^{1,2,6,9}

En la esteatosis hepática, al igual que en otros padecimientos metabólicos, se altera la liberación de adipocinas, proteínas sintetizadas específicamente en el adipocito, que comparten funciones de regulación de energía y procesos de inmunidad. La alteración en la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo conduce a una serie de anomalías metabólicas e inflamatorias.¹¹

Asimismo, las adipocinas actúan en forma variable, ya sea autocrina, endocrina o paracrina, e incluyen proteínas relacionadas con moléculas de regulación inmune y citocinas (TNF- α , IL-6, TGF- β), proteínas que afectan la función endotelial y vascular (angiotensinógeno, proteínas del sistema renina-angiotensina e inhibidores de la activación del plasminógeno), hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de insulina y fuentes de energía (adiponectina, resistina y leptina), el metabolismo de lípidos y lipoproteínas (ácidos grasos libres, lipasa lipoproteica); proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos (apolipoproteína E y proteína fijadora de retinoides) y varios factores endocrinos (corticoesteroides y esteroides sexuales).^{12,13}

La adiponectina es la hormona circulante más abundante en humanos, se expresa únicamente en los adipocitos y guarda una relación inversa en su concentración en la obesidad central o visceral, en la hipertrigliceridemia, en la diabetes mellitus de tipo 2 y con los marcadores aterogénicos apo-B y apo-E34. La insulinoresistencia se ha relacionado a niveles circulantes muy bajos de adiponectina y se revierte con la administración de dicha hormona. En el hígado, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina para inhibir la gluconeogénesis y regula el metabolismo de ácidos grasos libres a través de la supresión de la lipogénesis y la activación de su oxidación. Las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina explican por qué los niveles bajos de esta pueden aumentar la necrosis celular y provocar la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.¹²⁻¹⁴

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina derivada de los adipocitos, cuyo papel en la insulinoresistencia es alterar la señalización de la insulina inhibiendo las funciones de una proteína intracelular, conocida como el sustrato proteico del receptor de insulina, a través de la fosforilación de la serina. En personas obesas y en las que padecen diabetes mellitus de tipo 2, los niveles circulantes de TNF- α están elevados y la acumulación de ácidos grasos libres en los hepatocitos y zonas periféricas, alteran la permeabilidad de la membrana, disminuyen la actividad enzimática, dañan en forma directa a los capilares arteriales y venosos, y estimulan la expresión del factor de necrosis tumoral.^{6,7,15}

Los pacientes con esteatohepatitis presentan daño en la ultraestructura de las mitocondrias, a diferencia de aquellos con esteatosis simple o de los sujetos normales. El aumento en los niveles de ácidos grasos libres produce estrés oxidativo, en gran parte causante de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Las mitocondrias son la fuente principal de especies reactivas de oxígeno, desencadenantes de daño y muerte celular, y como consecuencia de esteatohepatitis y fibrosis, producidas por diferentes mecanismos, como la lipoperoxidación, inducción de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, e inducción también de ligandos Fas40. Se ha notificado que las citocinas proinflamatorias pueden ser inducidas por endotoxinas en presencia de proliferación bacteriana. La elevada prevalencia de mutación del gen HFE con niveles altos de hierro, se ha relacionado al estrés oxidativo.^{5,6,14,15}

Por su parte, la leptina se produce en el tejido adiposo y juega un papel importante en la modulación de la ingestión de alimento y en el gasto energético; ejerce una influencia pro-inflamatoria al regular la respuesta a células T aumentando la producción de citocinas, al mismo tiempo que aumenta la fagocitosis por los macrófagos. La IL-6 tiene una función trascendental en procesos inflamatorios al regular la función tanto de células B como de células T. El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que la grasa subcutánea, mientras que la IL-6 se asocia a insulinoresistencia y se ha demostrado que altera la señalización de la insulina en los hepatocitos. Los niveles de IL-6 están aumentados en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2.^{6,11}

Una proteína nombrada resistina, encontrada en proadipocitos en diferenciación hacia adipocitos maduros, es un potente agente proinflamatorio cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, en correlación con el grado de resistencia a la insulina en el hígado, pero no con la resistencia a la insulina en el músculo. El angiotensinógeno se ha encontrado en los adipositos y parece ser importante en la esteatosis hepática. Los antagonistas de angiotensinógeno-II mejoran el funcionamiento hepático en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis.^{6,13-15}

Todo lo anteriormente expuesto es la teoría del doble impacto, que indica que para la aparición de la esteatohepatitis son necesarios 2 momentos: el primero de ellos es el ingreso excesivo de ácidos grasos libres al hepatocito, de manera que se saturan los sistemas de betaoxidación mitocondrial y se acumulan los ácidos grasos libres y triglicéridos, lo que condiciona el surgimiento de la esteatosis simple; y el segundo impacto se produce por la oxidación microsomal y betaoxidación peroxisomal, el efecto adicional de estrés oxidativo con liberación de citoquinas proinflamatorias y TNF, acumulación de polimorfonucleares y activación de células estrelladas, que lleva al desarrollo de la esteatohepatitis, la necrosis, la fibrosis y la cirrosis.⁶

Actualmente se propone una hipótesis general para la patogenia de la EHNA: la "hipótesis de los ataques múltiples", donde el síndrome metabólico juega un papel importante debido a la resistencia a la insulina y al proceso proinflamatorio mediado por

diferentes proteínas y componentes inmunitarios. La identidad de los múltiples "ataques" es diferente en cada paciente y hasta el momento no está bien definida.^{5,7,14}

Diagnóstico

Los antecedentes de obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, así como la ingestión de fármacos como la amiodarona, el diltiazem, el tamoxifeno, los esteroides y antirretrovirales, además de determinados hábitos dietéticos, como una ingestión abundante de carbohidratos y grasa animal, y la práctica nula de ejercicios o la vida sedentaria, deben tenerse en cuenta ante el posible diagnóstico de la enfermedad.^{4,5}

Entre 48-100 % de los pacientes permanecen asintomáticos; por tanto, se puede considerar que la EHNA es una enfermedad silente, que constituye motivo de consulta en muchos afectados cuyas pruebas de función hepática han resultado alteradas de forma persistente en un chequeo rutinario, o en quienes se demostró la presencia de cambios de infiltración de grasa en el parénquima hepático a través de una ecografía abdominal. No obstante, algunos pueden describir dolor leve en el hipocondrio derecho, que es el síntoma más constante, referido como sensación de pesantez, o de "víscera consciente", aunque su intensidad puede llegar a percibirse con mayor intensidad durante algunas actividades físicas o luego de la ingestión de bebidas alcohólicas o de algunas comidas. Otras manifestaciones clínicas presentes son la adinamia y la astenia persistente, las digestiones lentas y la flatulencia.^{4-6,10}

La exploración física puede ser normal o se puede encontrar hepatomegalia indolora, pero en la fase de EHNA llega a ser sensible, de superficie lisa, consistencia blanda y borde más o menos fino que se puede tornar más romo e indoloro, según el proceso de fibrosis toma lugar dentro de la propia glándula, que pueden tener las características de un hígado cirrótico en estadios avanzados, con signos de hipertensión portal.^{5,10,11}

En el cuadro clínico es frecuente hallar las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad o el factor desencadenante, como aumento del panículo adiposo, indicativo de obesidad, síntomas de hipertensión arterial, de insulinorresistencia e incluso manifestaciones de diabetes latente, como polineuropatía diabética u otras, aun sin haberse presentado la entidad metabólica; no en vano algunos autores^{6,8} plantean que el hígado graso suele ser el heraldo de la diabetes mellitus.

Exámenes complementarios

No existe un estudio de laboratorio que pueda establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa de origen no alcohólico; sin embargo, en el orden bioquímico, los que son útiles para definir el diagnóstico *per se* son las transaminasas, las que pueden estar normales o elevadas, generalmente entre 2 y 4 veces el límite superior normal en los niveles de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), con una relación TGO/TGP (índice de D' Ritis inferior a la unidad). Determinadas pruebas, como la fosfatasa alcalina, la gammaglutamil transpeptidasa y la bilirrubina, pueden mostrar elevaciones variables; también suelen observarse niveles elevados de hierro sérico, asociados a una disminución de la saturación de la transferrina o no. Son útiles los marcadores de autoinmunidad: hasta 30 % presentan anticuerpos antinucleares positivos a valores bajos (menores a 1:320), así como anticuerpos antimúsculo liso. Los valores positivos de anticuerpos están asociados a formas más graves de fibrosis. La inmunoglobulina A

puede mostrar valores elevados, mientras pueden existir valores bajos en la determinación de ceruloplasmina.^{4-7,15}

En el orden metabólico, la condición metabólica asociada puede ser definida por la elevación de las cifras de glucemia, la fructosamina, el test de sensibilidad a la insulina, el ácido úrico y la elevación de la concentración de triglicéridos con disminución de las lipoproteínas de alta densidad en el lipidograma; en tanto otros estudios incluyen: hemograma normal, que puede mostrar anemia o leucopenia en presencia de cirrosis o insuficiencia hepática, o trombocitopenia como expresión de enfermedad hepática avanzada; y coagulograma, pues la alteración en los factores de coagulación es un indicador de deficiencia aguda de la síntesis de estos en el hígado si existe insuficiencia hepática, con un tiempo de protrombina prolongado en ese estadio. Del mismo modo, se puede determinar en las proteínas totales y fraccionadas, la presencia de inversión del índice serina-globulina por disminución de la albúmina sérica.^{1,7,16}

El estudio imagenológico más utilizado por su bajo costo, así como por su elevada sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a grave, es la ecografía. La esteatosis aparece hiperecólica en relación con el riñón derecho o el bazo. El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: grado 0, ecogenicidad normal; grado 1, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática; grado 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos. Sin embargo, no es útil para identificar el grado de fibrosis.⁷

Mediante la tomografía no contrastada se puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis con una especificidad mayor que la sensibilidad; no obstante, resulta un estudio muy costoso que puede ser suplementado por la sonografía. El mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis es la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad de 100 y 92,3 %, respectivamente; sin embargo, igualmente se relaciona con un costo muy elevado. Este estudio permite, además, dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis, promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas, y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopia.^{13,16,17}

Actualmente se estudian técnicas más modernas como la elastografía (Fibroscan®); método no invasivo de detección de fibrosis, cuya aplicación aún se encuentra en la esfera de las investigaciones y los diseños de protocolos.^{1,6}

La biopsia hepática es el único estudio que permite el diagnóstico de certeza y la estadificación de HGNA/EHNA, por lo que continúa siendo la prueba de oro para el dictamen de esta enfermedad. Los hallazgos histológicos de la EHNA incluyen: esteatosis macrovesicular, balonización hepatocitaria y necrosis, cuerpos hialinos de Mallory, megamitocondrias, núcleos glucogenados, infiltrado inflamatorio, y fibrosis perivenular, pericelular portal y/o en puentes. Una vez establecido el diagnóstico histológico, se usa la clasificación de Brunt: escala semicuantitativa para clasificar la enfermedad.^{1,6,17-19}

Con dicha clasificación se establece:

- 1) Grado de esteatosis: 0 no esteatosis; I: < 33 %; II: 33-66 % y III: > 66 %
- 2) Inflamación hepática: 0 = ausencia de inflamación, 1 = inflamación portal leve, 2 = inflamación portal o intraacinar leve a moderada, 3 = inflamación lobular y portal mayor al grado 2.

- 3) Fibrosis hepática: 0 = ausencia de fibrosis, 1 = fibrosis perisinusoidal/pericelular leve, 2 = fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal, 3 = fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos, y 4 = cirrosis.

Alternativas terapéuticas

El tratamiento adecuado de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica debe realizarse sobre la base de la atención integral y multidisciplinaria; por tanto, la modificación en el estilo de vida junto a la dieta, el ejercicio y los medicamentos; constituyen los pilares básicos, sin descartar que en algunos casos extremos, como la obesidad, es posible incluso el tratamiento quirúrgico. Se considera que los blancos de la terapia son la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo.^{7-9,18,19}

La disminución del peso corporal debe ser gradual, moderada y controlada. Para ello es necesaria la elaboración de un plan dietético basado en la modificación, la composición de macronutrientes y la disminución del aporte energético total. Las dietas bajas en grasa son recomendadas para la pérdida de peso, junto a la restricción de los carbohidratos a menos de 100 gr al día por la reducción en el aporte de los carbohidratos fácilmente absorbibles.^{11,17,19,20}

Se han utilizado diferentes grupos de medicamentos con acciones combinadas en el tratamiento de la obesidad, como los llamados inhibidores de las lipasas que actúan evitando que algunas de las grasas de los alimentos consumidos se absorban en los intestinos, y promoviendo la liberación en las heces, de las grasas que no se absorbieron. Entre ellos se encuentra el orlistat (cápsulas de 120 mg), que se debe ingerir hasta una hora después de las comidas, con la precaución de no sobrepasar los 3 meses de tratamiento y de garantizar el aporte, durante ese tiempo, de vitaminas liposolubles y betacarotenos.^{5,7,21}

Si la obesidad es grave (IMC mayor a 35), la cirugía bariátrica representa una opción terapéutica, pues además de ser efectiva en la reducción del peso corporal, disminuye diversos marcadores relacionados con la EHNA, la hipertensión arterial, los niveles de aminotransferasas y diversos biomarcadores de tipo 2 de EHNA, con la consecuente pérdida de peso; no obstante, se ha asociado a problemas de malabsorción, malnutrición y deficiencia de micronutrientes.^{5,16,21-23}

Existe un segundo grupo de fármacos con diferentes acciones sobre la EHNA, en el cual se incluye la metformina, que disminuye los niveles de insulina, el péptido C y la actividad necroinflamatoria, el nivel de esteatosis y la hepatomegalia, en dosis de 500 mg fundamentalmente en horas de la mañana, que puede aumentarse a 1 gr al asociar otra dosis en el almuerzo;^{5,8,24,25} las tiazolidinedionas y los agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma, que aumentan la expresión de adiponectina y disminuyen la expresión de TNF- α , como la pioglitazona, en dosis de 45 mg diarios durante 48 semanas de tratamiento, o la rosiglitazona a 400 mg al día durante ese mismo tiempo. La asociación de ambas a la vitamina E (400 UI diarias) es beneficiosa.

Por su parte, las estatinas son inhibidores competitivos de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa, con efecto hepatoprotector y útiles en la reducción del contenido de grasa hepática en pacientes con EHNA e hiperlipidemia;^{26,27} entre ellas, la atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina han demostrado ser seguras y efectivas en la disminución de aminotransferasas en pacientes con EHNA, después de 6-8 meses de tratamiento. Del mismo modo, los fibratos podrían ser útiles, se ha empleado el

fenofibrato, por ser un agonista del receptor activado de proliferador de peroxisoma, con mecanismos similares a los de las estatinas. El gemfibrozil, a dosis de 600 mg/día durante un mes, normaliza los niveles de alanino-aminotransferasa en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.

Se han utilizado otros fármacos con resultados no concluyentes; entre ellos: la pentoxifilina, metilxantina que inhibe el TNF- α y disminuye la concentración de IL-6, IL-8 y ácido hialurónico, en dosis de 400 mg diarios durante 6 meses; el losartan, un antagonista de los receptores de angiotensina a la dosis de 50 mg al día, por su acción antifibrogénica y en la necroinflamación; los probióticos; la betaína, componente del ciclo metabólico de la tionina, cuya acción es la de aumentar los niveles de S-adenosilmetionina; entre otros. El ácido ursodesoxicólico y la vitamina E en monoterapia, no han tenido efectos objetivos demostrados a largo plazo.^{26,27}

Otros antioxidantes como la S-adenosilmetionina y la N-acetilcisteína, que potencian las vías de transmetilación y aumentan la síntesis del glutatión -- un potente antioxidante hepático --, han sido motivo de cierta atención, pero con resultados discutibles. Se notifica un amplio empleo de productos de base herbolaria como la leche de cardo (*milk thistle*), cuyo principal componente es la silimarina (cardo mariano o *Silybum marianum*), con efecto antioxidante, estimulante de la polimerasa que cataliza el ácido ribonucleico y quelante del hierro, pero de igual modo no hay ensayos clínicos que fundamenten su generalización.^{1,8,28}

El trasplante hepático puede ser necesario en pacientes con cirrosis complicada por falla hepática o hepatocarcinoma; la sobrevida es alta. No obstante, se plantea la recurrencia de la esteatosis con progresión a esteatohepatitis en un tercio de los casos.^{1,8,29,30}

CONCLUSIONES

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica de prevalencia en aumento, suele ser parte del síndrome metabólico y se asocia a entidades como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad, en cuya etiopatogenia están implicados diferentes factores que provocan la acumulación de ácidos grasos en el parénquima hepático, produciendo una situación de estrés oxidativo, la formación de radicales libres de oxígeno y la síntesis de una cascada inflamatoria de citocinas que determinan la progresión de la hepatopatía, desde esteatosis hasta fibrosis avanzada.

Así, la presentación clínica de esta afección hepática comprende un amplio abanico de alteraciones, que va desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis y la cirrosis.

En la actualidad no existe un tratamiento específico; no obstante, debe realizarse un enfoque terapéutico individualizado y multidisciplinar, en el cual las dianas del proceso deben ser la resistencia insulínica y el estrés oxidativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Gastroenterology Organisation. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Milwaukee, WI: WGO; 2012.

2. Méndez Sánchez N, Gutiérrez Grobe Y, Chávez Tapia C, Kobashi Margain RA, Uribe M. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Méx.* 2010; 75(2): 143-8.
3. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors and workup. *Clinical Liver Disease.* 2012; 1(4): 99-103.
4. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Reyte Solas G, Cuello Salazar RA, Bolaños Vaillant S, Mariol Mengana A, Déborah Llorca A. Esteatohepatitis no alcohólicas: algunas características clínicas y morfohistológicas. *Ciencia en su PC.* 2007 [citado 13 Abr 2015]; (3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181320171003>
5. Carrillo Esper R, Muciño Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Fac Med UNAM.* 2011 [citado 13 Abr 2015]; 54(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2011/un113e.pdf>
6. Díaz Fondén J, Pereira Despaigne OL, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Hodelín Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *MEDISAN.* 2015 [citado 6 May 2015]; 19(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000300008
7. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L y Moreno-Otero. R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 [citado 6 May 2015]; 105(7). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082013000700006&script=sci_arttext&tlng=es
8. Cobo Martín M, Crespo J, Fernández Gil P. Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(4): 229-38.
9. Ratziu V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(11): 676-85.
10. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3): 274-85.
11. Boteta JP, Pedragosa A. Hígado graso no alcohólico: Conexiones entre los triglicéridos plasmáticos y su depósito hepático. *Clin Invest Arterioscl.* 2011; 23(2): 88-9.
12. Völzke H. Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and non-alcoholic origin? *World J Gastroenterol.* 2012; 18(27): 3492-501.
13. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 627-36.
14. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(14): 1341-50.

15. Illnait Ferrer J. Hígado graso no alcohólico: bioquímica clínica y farmacología. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2011 [citado 6 May 2015]; 42(1). Disponible en: <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/sites/default/files/articulos/Articulo%20No%20%20pp.7-11%20B19-10.pdf>
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012; 55(6): 2005-23.
17. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: Papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. Clinical Liver Disease. 2013 [citado 6 May 2015]; 2(4). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.272/pdf>
18. Gallego Durán R, Ampuero Herrojo J, Funuyet J, Romero Gómez M. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(9): 587-96.
19. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 392-400.
20. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366: 1577-85.
21. Fernández Bermejo M. Pioglitazona, vitamina E o placebo en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. Rev Clin Esp. 2010; 210(11): 581.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 811-26.
23. Terán Lantarón A, Crespo García J. Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quién. Gastroenterol Hepatol. 2011; 34(4): 278-88.
24. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 52(1): 79-104.
25. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010; 51(1): 121-9.
26. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010; 52(2): 472-9.

27. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1675-85.
28. Kanuri G, Landmann M, Prieb J, Spruss A, Löscher M, Ziegenhardt D, et al. Moderate alcohol consumption diminishes on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in ob/ob mice. *Eur J Nutr.* 2015 May 24 [citado 4 Jun 2015]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00394-015-0929-7/fulltext.html>
29. Ascha MS, Hanouneh IA, López R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010; 51(6): 1972-8.
30. Ramirez T, Tong M, Chen WC, Nguyen QG, Wands JR, de la Monte SM. Chronic alcohol-induced hepatic insulin resistance and ER stress ameliorated by PPAR- δ agonist treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(1): 179-87.

Recibido: 8 de junio de 2015.

Aprobado: 10 de junio de 2015.

Sergio Del Valle Díaz. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: delvalle@medired.scu.sld.cu