



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**"Intervención farmacológica frente a la esteatosis
hepática no alcohólica"**

Autor: Cristina Domínguez Rojas-Marcos

Tutor: Dra. Elvira López Oliva Muñoz

Convocatoria: Febrero 2017

Índice:

Resumen	pág. 1
Abstract	pág. 2
1. Introducción y antecedentes	
1.1 Incidencia a nivel mundial de la enfermedad	pág. 3
1.2. Diagnóstico de la enfermedad	pág. 3
1.3. Patogénesis del hígado graso no alcohólico	pág. 3
1.4. Vías metabólicas implicadas en el desarrollo de la esteatosis	pág.4
2. Objetivos	pág. 7
3. Metodología	pág. 7
4. Resultados y discusión	
4.1. Aumento de la sensibilidad a insulina como tratamiento del hígado graso no alcohólico.....	pág. 8
4.2. Fármacos hipolipemiantes	pág 12
4.3. Fármacos antiobesidad	pág. 14
4.4. Fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina	pág. 16
4.5. Otras estrategias terapéuticas	pág. 16
5. Conclusiones	pág. 17
6. Bibliografía	pág. 18

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad caracterizada por una acumulación anormal de grasa en los hepatocitos en individuos que no consumen alcohol y en ausencia de otras enfermedades hepáticas que puedan desencadenar esteatosis. El HGNA puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en donde además de la acumulación de grasa hay daño tisular, inflamación y posible fibrosis.

Actualmente se admite que la esteatosis es la manifestación hepática del Síndrome Metabólico, ya que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y la hiperlipemia son patologías que desencadenan diferentes mecanismos moleculares que conducen al desarrollo del HGNA. Por tanto la terapia farmacológica actual para el HGNA se basa en el tratamiento de dichas patologías. En este trabajo se explican los mecanismos que desencadenan la esteatosis hepática se exponen las distintas opciones farmacológicas que se disponen hoy en día, atendiendo a su mecanismo de acción y sus efectos beneficiosos sobre esta patología. A pesar de que no existe ningún tratamiento específico para la enfermedad, la mayoría de los estudios coinciden en que la pérdida de peso parece ser un factor clave en la mejora del HGNA, y que los tratamientos farmacológicos deben acompañarse de modificaciones en la dieta y en el estilo de vida de los pacientes. Esta pérdida de peso ayuda a disminuir los riesgos cardiovasculares asociados al síndrome metabólico, algo muy importante ya que actualmente la mayor causa de mortalidad en pacientes con HGNA es por patología cardiovascular.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by lipid accumulation in the liver in the absence of a chronic increase in alcohol intake or another hepatic diseases. NAFLD can progress to Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a more aggressive form with hepatocyte necrosis, inflammation and often fibrosis.

Nowadays NAFLD is considered to be the hepatic appearance of the metabolic syndrome because it is closely associated with obesity, diabetes mellitus type 2 and lipid accumulation. By that reason, pharmacological management of NAFLD includes treatment of these pathologies. This review explain the molecular mechanism that contribute to the hepatic steatosis and the different therapeutic options that are currently

available, focusing on their mechanism of action and their benefit effects in the NAFLD.

Although no specific drugs for the NAFLD exist, most of the studies agree on the importance of weight loss. Because of that, in addition to the pharmacological treatment, lifestyle modification with diet and exercise are the cornerstone of therapy. Weight loss would help to decrease cardiovascular risk, a priority in the management of the disease due to some investigators have shown that NAFLD is associated with higher cardiovascular disease.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad que se caracteriza histológicamente por una infiltración grasa en el parénquima hepático ($>55\text{mg/g}$), en individuos que no consumen alcohol (<40 ó 20g/semana para hombres o mujeres respectivamente) o que no padecen enfermedades virales, congénitas o autoinmunes del hígado¹.

1.1. Incidencia a nivel mundial del hígado graso no alcohólico:

El hígado graso no alcohólico puede progresar a un estadio final de enfermedad crónica hepática, y se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. En el año 2015 se estimó que la incidencia global de HGNA era de un 25,24%, lo que sugiere que mundialmente más de 1 billón de personas padecen la enfermedad. Investigaciones epidemiológicas realizadas a nivel global sugieren que los hombres son más susceptibles de desarrollar HGNA que las mujeres; y que la mayor prevalencia de esta enfermedad está normalmente relacionada con los países de mayor estatus económico². Según cifras de Estados Unidos (EEUU) extrapolables a Europa y España, la obesidad y la diabetes tipo 2 acentúan el problema¹; los datos actuales muestran que la prevalencia de HGNA en Estados Unidos está asociada con la prevalencia de obesidad ($>30\%$), lo que significa que 1 de cada 3 adultos en EEUU podría haber desarrollado ya HGNA.

Es de especial interés destacar que en las últimas décadas debido a la globalización, y a los avances económicos y de intercambio de información a nivel mundial, la popularidad de la comida occidental hipercalórica ha aumentado internacionalmente. Esta es la razón predominante del incremento de la prevalencia de esteatohepatitis no

alcohólica (EHNA) en países orientales y países en vías de desarrollo. Diferentes estudios en Japón, China y Corea muestran que el riesgo de EHNA ha aumentado en estos países en los últimos 3 años, y que la incidencia de la enfermedad es similar a la de los países occidentales, oscilando entre un 15-30%. Otros estudios indican que en regiones donde se han mantenido las dietas y el estilo de vida tradicionales (como en África sub-Sahariana o en las zonas rurales de la India), la incidencia de EHNA es mucho menor², lo que demuestra una correlación entre el estilo de vida sedentario y la ingesta hipercalórica con el riesgo de padecer la enfermedad.

1.2 Diagnóstico de la enfermedad:

Es probable que la prevalencia actual de EHNA esté subestimada debido a la falta de técnicas no invasivas de evaluación diagnóstica verdaderamente fiables³. El diagnóstico se sospecha usualmente en una persona con una elevación asintomática persistente de los niveles de transaminasas, hallazgos radiológicos de grasa en el hígado o una hepatomegalia inexplicable. Los diferentes estudios de imagen (ultrasonidos, resonancia magnética, tomografía computarizada etc.) ayudan en la determinación de la presencia de cierta infiltración grasa en el hígado, sin embargo no pueden ser usados con exactitud para determinar la severidad del daño hepático. La suposición clínica de EHNA y su severidad sólo puede confirmarse mediante la biopsia hepática, siendo necesaria la exclusión de abuso de alcohol como causa de enfermedad hepática¹.

1.3 Patogénesis del hígado graso no alcohólico:

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como un espectro continuo de enfermedad que abarca desde una **esteatosis hepática simple (HGNA)**, de curso clínico favorable que puede evolucionar a **esteatosis hepática con inflamación y balonización celular**, hasta una **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)**, caracterizada por necrosis en las inmediaciones de los hepatocitos esteatósicos, infiltrado inflamatorio y posible fibrosis^{4,5}. De los pacientes con EHNA se espera que un 15-20% desarrollen **cirrosis**, que puede acabar en **enfermedad hepática descompensada** o en **carcinoma hepatocelular**, siendo necesario normalmente un trasplante hepático⁴.

El mecanismo de la progresión del HGNA a la EHNA es todavía poco conocido. Se atribuye a la interacción de diferentes factores, tanto genéticos como ambientales, cuya secuencia es desconocida¹. El modelo tradicional para explicarlo es la **hipótesis del doble impacto** (“two-hit hypothesis”), que postula que una dieta rica en grasas o la resistencia a la insulina conducen a hígado graso (primer impacto). Este exceso de grasa sensibiliza al hígado frente a otros daños (segundo impacto) como el estrés oxidativo o las citoquinas y adipoquinas, que desencadenan el proceso inflamatorio y la fibrosis^{2,6}. En la actualidad esta teoría está siendo reemplazada por el **modelo de lipotoxicidad**, que parte de la premisa de que todos los posibles determinantes metabólicos e inflamatorios de la EHNA no actúan por separado, sino que son interactivos y colaboran en la progresión al daño tisular¹.

1.4 Vías metabólicas implicadas en el desarrollo de la esteatosis:

El balance entre la ingesta/síntesis de triglicéridos y su hidrólisis y secreción es un punto crítico en el mantenimiento de la homeostasis lipídica en el hígado⁷. La esteatosis hepática se desarrolla como resultado del desequilibrio entre el aporte y la degradación de los lípidos¹.

La infiltración grasa del hígado puede producirse por un **aumento en la síntesis de triglicéridos** (TG), que surge por una ingesta excesiva de ácidos grasos libres (AGL) y por el proceso de lipogénesis *de novo*, o también por una **disminución de la hidrólisis de los triglicéridos** y de la β -oxidación de los ácidos grasos⁷. También la alteración de la secreción de TG vía lipoproteínas VLDL puede promover la acumulación hepática de grasa, aunque alteraciones en estas dos últimas vías presentan menor incidencia¹. (Figura 1).

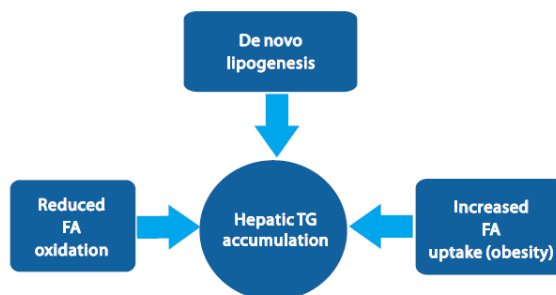


Figura 1. Vías metabólicas implicadas en la acumulación hepática de TG⁷.

a) Aporte de ácidos grasos libres (AGL) al hígado:

Los lípidos almacenados en el tejido adiposo blanco (TAB) fluyen al hígado como AGL vía lipólisis. Este proceso está regulado por la proteína kinasa A (PKA), dependiente de la activación de la lipasa sensible a hormona (LSH). La insulina en situación de ingesta ejerce una acción supresora sobre la LSH, limitando así la liberación de AGL. Sin embargo, en pacientes obesos en los que hay una sobreingesta energética, la acción supresora de la insulina sobre la lipasa está reducida debido a la resistencia a la insulina asociada a obesidad⁸. Un aumento de la capacidad hepática para captar estos AGL circulantes es crucial para inducir el hígado graso¹. (Figura 2)

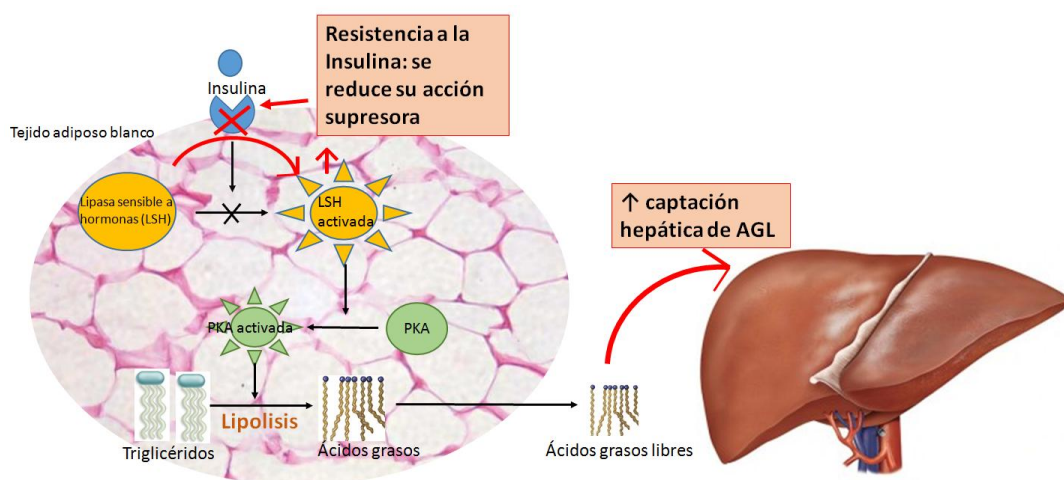


Figura 2. Aporte de AGL al hígado desde el TAB

b) Lipogénesis de novo:

La lipogénesis *de novo* es una ruta metabólica que comprende la **glucólisis** (conversión de glucosa en acetil-CoA), la **biosíntesis de ácidos grasos** saturados y su posterior desaturación, y la **formación de triglicéridos**⁷. (Figura 3).

Los animales superiores utilizan los carbohidratos preferentemente para la formación de ATP. Cuando la ingesta de carbohidratos es excesiva, la vía de la lipogénesis *de novo* permite su conversión en AG, que a su vez, pueden ser esterificados a TG en el hígado. En el HGNA el aumento de la glucemia y la hiperinsulinemia derivadas de la RI favorecen la conversión de glucosa en AG, ya que se produce una sobreexpresión de los factores de transcripción SREBP-1c, ChREBP y LXR, los cuales, de forma coordinada, inducen la expresión de las enzimas lipogénicas y glucolíticas que intervienen en la lipogénesis *de novo*, incrementándose así la infiltración grasa en el hígado¹.

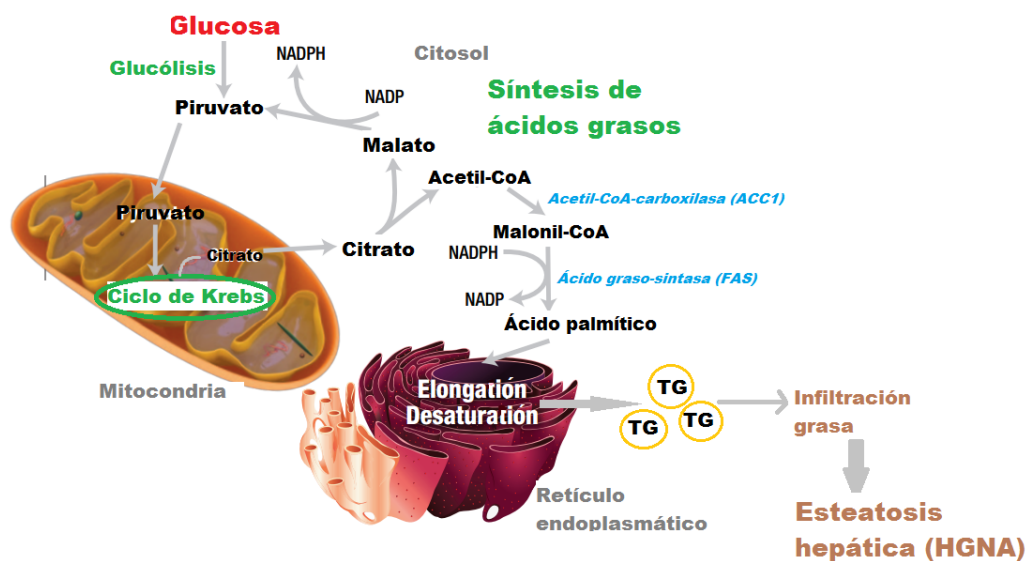


Figura 3. Lipogénesis de novo.⁸

c) Oxidación de los ácidos grasos:

La disminución de las vías de utilización de los AG también puede generar esteatosis hepática. Los AG son catabolizados a través de la β -oxidación en las mitocondrias y en los peroxisomas, y a través de la ω -oxidación en los microsomas, siendo la β -oxidación mitocondrial la vía dominante de metabolización de los AG¹.

En el HGNA aparecen varios cambios adaptativos dirigidos a incrementar la β -oxidación mitocondrial para compensar la excesiva captación y síntesis *de novo* de los AG. Sin embargo, si se sobrepasa esta capacidad oxidativa, los lípidos pueden acumularse en los hepatocitos¹.

El receptor nuclear PPAR α (receptor activado por proliferadores de peroxisomas α) es el regulador principal de la oxidación de los AG. La activación de PPAR α induce la expresión de genes involucrados en la β y en la ω -oxidación, y por ellos su inactivación puede inducir HGNA¹. En este trabajo se exponen fármacos que actúan a este nivel estimulando el receptor PPAR α y que mejoran la esteatosis.

d) Secreción de lipoproteínas VLDL:

El hígado secreta TG en forma de lipoproteínas VLDL (*very low density lipoprotein*)¹. Las VLDL están compuestas por complejos lipídicos hidrofóbicos de triglicéridos y ésteres de colesterol, rodeados de fosfolípidos hidrofílicos y la apolipoproteína B 100 (ApoB100). Esta ApoB 100 es específica del hígado, y es crítica en el ensamblaje de las VLDL⁷.

Pacientes con HGNA presentan una sobreproducción de VLDL debida a una mayor disponibilidad de lípidos para el ensamblaje sumada a la incapacidad de la insulina para disminuir la producción de VLDL.

La elevada concentración de VLDL hace que haya menos colesterol HDL (*high-density lipoprotein*) y que se acumulen en sangre pequeñas partículas densas de LDL, que son altamente aterogénicas⁵.

Sin embargo, el aumento en la secreción de TG en estos pacientes (que da lugar a hipertrigliceridemia), no compensa la excesiva formación de TG como consecuencia de la resistencia a la insulina⁷.

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Estudiar la enfermedad del hígado graso no alcohólico, los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo de la enfermedad y los factores de riesgo.
- Investigar las distintas opciones farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Pubmed, Google Académico y consultando el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La búsqueda de artículos se llevó a cabo mediante el empleo de palabras clave: "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)", "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)", "liver fat", "insulin resistance", "obesity".

Se ha procurado utilizar artículos lo más actualizados posible, por lo que en la búsqueda el margen de antigüedad máxima de los artículos era el año 2010.

Para finalizar esta revisión se incluye la bibliografía empleada que se presenta siguiendo las reglas de Vancouver.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hasta la fecha no se ha aprobado ninguna terapia específica para el tratamiento del HGNA. Los abordajes terapéuticos actuales engloban intervenciones en el estilo de vida de los pacientes y tratamientos farmacológicos, los cuales están dirigidos principalmente a patologías metabólicas asociadas a la enfermedad⁶. La **obesidad**, la **diabetes mellitus tipo 2** (DM tipo 2) y la **hiperlipemia** están presentes en la mayoría de pacientes con HGNA; son referidos como Síndrome Metabólico (tabla 1) y se asocian con la edad e incrementan el riesgo de patología cardiovascular a lo largo de la vida¹⁰.

Tabla 1. Identificación clínica del síndrome metabólico⁹.

1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura)	{ ♂ > 102 cm ♀ > 88 cm
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl.	
3. HDL-c	{ ♂ < 40 mg/dl ♀ < 50 mg/dl
4. Tensión arterial ≥ 130/≥ 85 mmHg.	
5. Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl	

Necesarios al menos 3 de los factores de riesgo.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la mortalidad de los pacientes con HGNA normalmente es debida a enfermedad cardiovascular⁴, por lo que la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares es primordial en el abordaje de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con esteatosis severa o diagnosticados histológicamente de esteatohepatitis la prioridad de la farmacoterapia es la mejoría del daño hepático, y con ello evitar la evolución a carcinoma hepatocelular o a enfermedad hepática descompensada¹⁰.

4.1 Aumento de la sensibilidad a insulina como tratamiento del HGNA:

El HGNA generalmente está relacionado con un problema de sensibilidad a la insulina en los pacientes, que frecuentemente sufren prediabetes o DM tipo 2³. Diversos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina es la base para la evolución del HGNA hacia EHNA⁴.

En un contexto de resistencia a la insulina y obesidad el tejido adiposo visceral se caracteriza por un exceso de adipocitos prematuros y macrófagos. Esto favorece la producción de distintas adipocitoquinas proinflamatorias, entre ellas la interleuquina 6 (IL-6) y el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), que promueven el daño celular y empeoran la resistencia a la insulina⁴. Como consecuencia se reduce el efecto supresor que ejerce la insulina en la lipólisis del tejido adiposo, provocando un aumento del flujo de AGL al hígado¹

En el HGNA el hígado se hace resistente a la acción de la insulina, incrementando la gluconeogénesis y la glucogenólisis. El aumento en la producción de glucosa hepática acoplada a su menor captación periférica acentúa la hiperglucemia y como consecuencia una hiperinsulinemia compensatoria promueve en el hígado la lipogénesis *de novo*, que aporta una fuente adicional de AGL¹. (Figura 4)

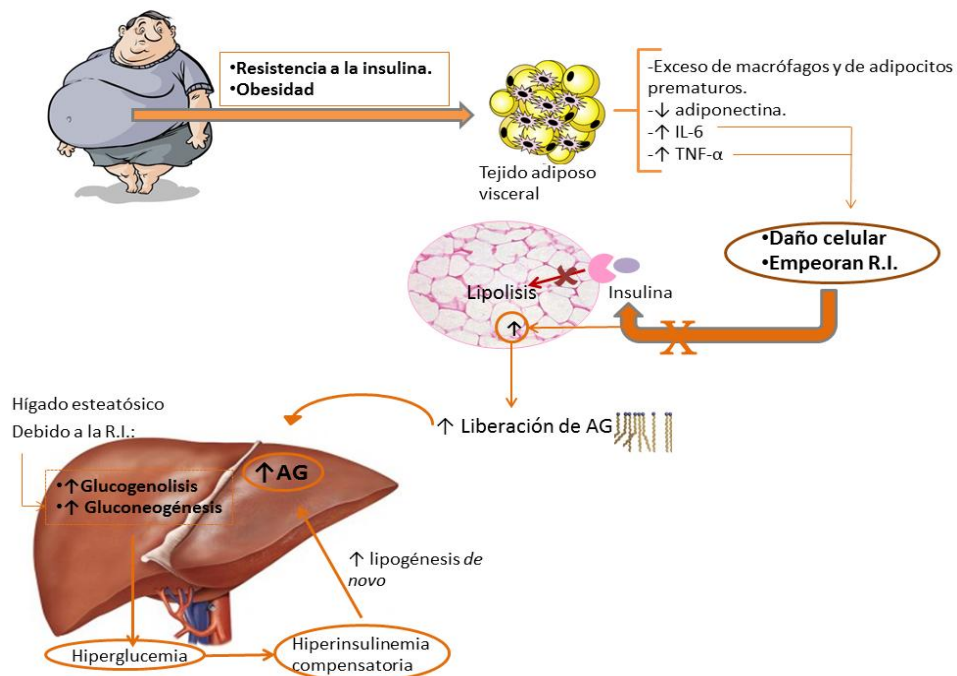


Figura 4. Hígado graso no alcohólico y resistencia a la Insulina

Debido a esta estrecha relación entre ambas patologías la terapia que aparentemente es más efectiva para el tratamiento del HGNA consiste en una corrección indirecta del

metabolismo hepático de los lípidos, mediante una mejora en la regulación de la glucemia y mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina².

Numerosos estudios científicos coinciden en que la pérdida de peso y el ejercicio físico controlado contribuyen en la mejora de la sensibilidad a la insulina y deben ser parte de cualquier régimen terapéutico para el HGNA⁴.

Los fármacos sensibilizadores de insulina son opciones terapéuticas muy prometedoras pero asociadas a efectos adversos destacables, por lo que a día de hoy ninguno ha sido aprobado por la FDA (*food and drug administration*) para el tratamiento del HGNA⁴.

-Tiazolidinedionas (TZDs) o Glitazonas:

Son agonistas selectivos del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ), un factor de transcripción que regula la expresión de genes en el hígado, tejido adiposo, endotelio vascular y tejido muscular.

Las TZDs estimulan la maduración y redistribución del tejido adiposo, dando lugar a una reducción en el número de adipocitos inmaduros y en la infiltración de macrófagos. Como consecuencia se produce un aumento en los niveles de adiponectina, que contrarresta citoquinas proinflamatorias como el TNF- α mejorando la sensibilidad a la insulina, y promoviendo la β -oxidación de los ácidos grasos⁴.

Numerosos estudios clínicos han demostrado que tanto la *rosiglitazona* como la *pioglitazona* reducen la esteatosis y los niveles de aminotransferasas tanto en HGNA como en EHNA, pero no mejoran la fibrosis^{6,4,10}.

El efecto secundario más común de las TZDs es el aumento de peso de los pacientes (entre 3-5 kg, en un 60-70% de los pacientes). Paradójicamente este efecto está asociado a los beneficios metabólicos del tratamiento, ya que se debe a una redistribución de la grasa desde el tejido adiposo visceral hacia el tejido adiposo subcutáneo, que tiene un perfil metabólico más favorable⁴.

La *pioglitazona* y la *rosiglitazona* difieren en su efecto sobre el metabolismo lipídico: la *pioglitazona* mejora la dislipemia característica del síndrome metabólico (bajos niveles de HDL y altos de TG), mientras que la *rosiglitazona* no modifica los niveles de HDL ni de TG e incluso puede contribuir a un aumento de las LDL. Esto puede explicar por qué solamente la *rosiglitazona* aumenta el riesgo de sufrir infarto de miocardio, ya que el perfil metabólico de la *pioglitazona* es cardioprotector⁴.

- Metformina (Biguanida)

La *metformina* se emplea como primera línea farmacológica en el tratamiento de la DM tipo 2. El mecanismo de acción de este fármaco se basa en la mejora de la sensibilidad a la insulina por el incremento de la vía AMP-kinasa hepática (que disminuye la gluconeogénesis y lipogénesis, y estimula la beta- oxidación de AG), la disminución de la absorción intestinal de glucosa, y la mayor captación de glucosa de los tejidos periféricos, sobre todo en el músculo.

Aunque se trata de un fármaco con un buen perfil de seguridad, su uso está contraindicado en insuficiencia renal y cardiaca, por el elevado riesgo de acidosis láctica.⁴

Pese a que algunos estudios recientes muestran mejoras histológicas en pacientes con HGNA tratados con *metformina*, parece que se trata de un efecto derivado de la pérdida de peso a causa del tratamiento más que al efecto farmacológico sobre el hígado en sí³.

-Fármacos moduladores de incretina:

Son una opción terapéutica que actualmente está ganando reconocimiento en pacientes con esteatosis y obesidad y/o DM tipo 2, debido a su efecto en el metabolismo lipídico y glucídico³.

Dentro de este grupo existen dos clases de fármacos:

-Fármacos miméticos al GLP-1 (*Glucagon like peptide-1*), (*exenatida, liraglutida*).

El GLP-1 es un tipo de incretina segregado por células intestinales en respuesta a un estímulo alimentario. Los análogos al GLP-1 son más resistentes a la hidrólisis por la enzima dipeptidil peptidasa circulante (DPP-4), lo que permite un aumento de la secreción de insulina, disminución de la liberación de glucagón postprandial, contribuyen a la pérdida de peso por su efecto en el control de la saciedad en el cerebro, y enlentecen el proceso de evacuación gástrica^{3,6}.

Varios estudios sugieren que, en pacientes con HGNA, los análogos al GLP-1 han demostrado un aumento de la sensibilidad hepática a insulina, una disminución de la acumulación hepática de TG y una disminución de la fibrosis³.

-Fármacos inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4), (*sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina*). Debido al bloqueo de la enzima DPP-4, prolongan la duración de las incretinas endógenas GLP-1 y GIP (*gastric inhibitory polypeptide*), aumentando así la secreción de insulina.

El efecto de estos fármacos en pacientes con esteatosis hepática no ha sido suficientemente estudiado, y actualmente no existen ensayos que examinen la histología hepática en estos pacientes tras un tratamiento con inhibidores de DPP-4³.

4.2 Fármacos hipolipemiantes:

La dislipemia asociada tanto al HGNA como a la EHNA se caracteriza por valores elevados de TG pasmáticos, bajas concentraciones de colesterol HDL y un incremento en los niveles de apolipoproteína B y colesterol LDL³.

Debido a que la hiperlipidemia es común en la enfermedad del HGNA, los fármacos hipolipemiantes se consideran un posible tratamiento.

-Estatinas:

Las estatinas actúan como inhibidores reversibles y competitivos de la enzima HMG-CoA reductasa (Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA reductasa), enzima que participa en un estadio muy precoz de la síntesis de colesterol. Como consecuencia las estatinas tienen un efecto hipolipemiante: disminuyen la biosíntesis hepática de colesterol y su acumulación y esterificación. La reducción de la concentración intracelular de colesterol estimula la síntesis y expresión de receptores de LDL en las células hepáticas, con lo que aumenta la captación y degradación tisular de las LDL. Esta disminución de los niveles de LDL colesterol reduce notablemente el riesgo de accidente cardiovascular, que es la mayor causa de muerte en los pacientes con hígado graso¹⁰.

Aparte de la disminución en los niveles de colesterol, las estatinas tienen otras propiedades pleiotrópicas que no están relacionadas con la inhibición de la HMG-CoA reductasa: poseen acción antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora, que contribuyen al beneficio de la enfermedad hepática y mejoran la función vasomotora⁶.

Existen reticencias entre los clínicos sobre el uso de estatinas para tratar la dislipemia en pacientes con HGNA, ya que un posible efecto secundario es la elevación en sangre de las transaminasas hepáticas, sin embargo distintos ensayos clínicos indican que su uso en estos pacientes es seguro⁶.

El potencial de estos fármacos para el tratamiento del hígado graso todavía debe estudiarse mejor mediante ensayos clínicos completos y definidos, ya que los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son muy dispares; algunos sugieren que las estatinas mejoran la histología hepática y otros parámetros en pacientes con HGNA,

mientras que otros defienden que no mejoran la histología pero que contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular⁶.

-Ezetimiba:

Este fármaco bloquea la absorción de colesterol en el intestino por inhibición de la NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), que es una proteína transportadora de colesterol de la pared intestinal¹¹.

En ensayos clínicos controlados, tanto la *ezetimiba* en monoterapia como administrada junto con una estatina, redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y los triglicéridos (TG), y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia¹¹.

La *ezetimiba*, por tanto, puede ser una alternativa terapéutica para el tratamiento del HGNA, especialmente para hígado graso inducido por una dieta rica en colesterol. Así lo defienden algunos ensayos clínicos de escala reducida, que concluyen que la *ezetimiba* disminuye los niveles de transaminasas hepáticas y mejora parámetros bioquímicos y la histología del hígado graso¹⁰.

-Fibratos:

Son fármacos derivados del ácido fenoxiisobutírico. El primero de la serie fue el *clofibrato*, posteriormente aparecieron *bezafibrato*, *fenofibrato* y el *gemfibrozilo*.

Los fibratos estimulan el "receptor activado de proliferación de peroxisomas α " (PPAR- α), que provoca un aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos, altera la síntesis de TG y reduce la síntesis de las VLDL. Como consecuencia hay una reducción de los niveles plasmáticos de TG y un aumento de los niveles de colesterol HDL^{3,10}.

Teóricamente gracias a esto y a sus efectos antiinflamatorios (también por activación del PPAR- α), los fibratos mejoran la patogenia del síndrome metabólico y del HGNA¹⁰. Sin embargo, estos efectos sólo se han observado en modelos de roedores, en los que la vía del PPAR- α tiene un papel más importante en el metabolismo.

Varios estudios en pacientes con hígado graso que investigan el efecto del *fenofibrato*, en monoterapia o con estatinas, en general muestran resultados negativos en cuanto a su capacidad de mejorar la sensibilidad hepática a la insulina, disminuir los niveles plasmáticos de transaminasas y de TG, o mejorar la histología hepática en la EHNA³.

Actualmente existe un nuevo agonista de PPAR- α más selectivo, que aún se encuentra en fase 2 de ensayo clínico: *k-877*. Aparentemente presenta mayor capacidad que el *fenofibrato* para disminuir los niveles de TG, y reduce los niveles de transaminasas en combinación con estatinas; por lo que es un fármaco muy prometedor para el tratamiento del HGNA³.

4.3 Fármacos antiobesidad:

Diferentes estudios epidemiológicos defienden que la obesidad supone un riesgo importante para el desarrollo de HGNA². Un consumo excesivo de calorías junto con la inactividad física predispone al desarrollo de síndrome metabólico y a la resistencia a la insulina, y en segunda instancia, al desarrollo de HGNA⁵.

Teóricamente en pacientes obesos la pérdida de peso es el abordaje terapéutico más adecuado para el HGNA, ya que de esta forma se disminuyen otras complicaciones asociadas a la obesidad¹⁰.

-Orlistat:

Inhibe la lipasa pancreática, encargada de la hidrólisis de los TG de la dieta en el intestino, lo que provoca una menor absorción grasa e ingesta calórica y por tanto una pérdida de peso¹⁰.

La absorción intestinal del *orlistat* es menor del 1%, por lo que no tiene acciones sistémicas, sin embargo, los resultados de los estudios refieren una mejora en los niveles de aminotransferasas plasmáticas, de la resistencia a insulina y de la histología hepática que es proporcional a la pérdida de peso.

También hay estudios que muestran una pequeña mejoría de la esteatosis hepática³.

-Lorcaserina:

Es un fármaco agonista que actúa sobre los receptores cerebrales de serotonina 5HT_{2c} reduciendo el apetito. En combinación con un estilo de vida saludable logra una bajada de peso moderada (alrededor del 4% después de 1 año de tratamiento) en pacientes obesos.

Un análisis realizado en pacientes obesos que habían sido tratados con *lorcaserina* durante 52 semanas refiere a una ligera bajada de los niveles de aminotransferasas y una mejora del riesgo cardiovascular³.

- Mysimba® (naltrexona y bupropion):

Se autorizó en España en octubre del 2016, pero aún no se encuentra comercializado. Está indicado en pacientes adultos y obesos para el control del peso como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física¹².

Es una combinación de dos medicamentos: un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y noradrenalina (*bupropion*), y un antagonista de los receptores opioides μ (*naltrexona*).

En pacientes que alcanzaban una pérdida del 10% de su peso durante un tratamiento de 56 semanas se observó una disminución de los niveles de aminotransferasas, sin embargo aún no existen estudios concretos sobre su efecto en la esteatosis hepática³.

-Otros fármacos antiobesidad:

Existen otros fármacos con un elevado poder anorexígeno pero que debido a sus importantes efectos adversos actualmente están retirados del mercado en España y en gran parte del mundo. Estos son:

-La *sibutramina*, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, y actúa como supresor del apetito y estimula la termogénesis¹⁰. Sin embargo la EMA (Agencia Europea del Medicamento) recomendó en 2010 suspender su comercialización debido a que aumentaba el riesgo de que pacientes con enfermedad cardiovascular (como son los obesos) sufrieran un evento cardiovascular severo como un infarto o un ataque al corazón¹³.

-El *rimonabant*, es un antagonista selectivo del receptor de cannabinoides-1 (CB1) que mostraba una reducción del peso y una mejora de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes obesos. Sin embargo, a pesar de los prometedores resultados de este fármaco en el tratamiento de la obesidad, actualmente se encuentra fuera del mercado en gran parte del mundo. Esto es debido a los efectos adversos que producía la inhibición del receptor CB-1 en el sistema nervioso central: depresión, ansiedad y otros trastornos psicológicos¹⁰.

A día de hoy no existen estudios rigurosos sobre la utilización clínica de los fármacos antiobesidad en el tratamiento del hígado graso. Los estudios disponibles sugieren que una reducción del 10% del peso total del paciente con alguno de los fármacos tendrá efectos positivos en la enfermedad³.

En lo que sí coinciden gran cantidad de ensayos clínicos es en la necesidad de abordar la enfermedad no solo farmacológicamente sino también mediante modificaciones en la dieta y en el estilo de vida. En pacientes obesos que sufren HGNA un aumento de la actividad física y una pérdida de peso controlada son estrategias dirigidas a disminuir los riesgos cardiovasculares.⁶

4.4. Fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina:

El sistema renina-angiotensina ejerce un papel fundamental en la regulación del volumen y la presión sanguínea. Existen dos clases principales de fármacos que bloquean este sistema: los **antagonistas del receptor de angiotensina II** (ARA 2) (*Losartan, Telmisartan, Valsartan...*), y los inhibidores de la **enzima convertidora de angiotensina** (IECAs) (*enalapril, captopril...*). Son fármacos muy efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial, y además parecen mejorar la patogénesis de la resistencia a la insulina, y contribuyen al control de la expansión del tejido adiposo y la producción de adipocina. Por ello son fármacos candidatos para el tratamiento del HGNA, destacando su gran efectividad en la reducción de los eventos cardiovasculares y mortalidad¹⁰.

En estudios realizados en animales, los ARA 2 han demostrado una disminución de la fibrosis por inhibición de la activación de las células hepáticas estrelladas, que expresan receptores de angiotensina tipo 1³. En concreto para el tratamiento del hígado graso es de especial interés el *Telmisartan*, que además de este efecto se ha definido como agonista parcial del PPAR γ ¹⁰.

Otro fármaco prometedor es el *Aliskiren*, un inhibidor directo de la renina utilizado en el tratamiento de la hipertensión y que tiene una acción protectora sobre los órganos ya que en modelos animales disminuye el estrés oxidativo y mejora la resistencia a la insulina¹⁰.

Sin embargo estos fármacos no son el tratamiento de elección para el HGNA ya que existen pocos estudios en humanos sobre su efecto sobre el hígado, y el estudio más concluyente que se dispone actualmente defiende que su efecto beneficioso sobre el hígado graso es bastante improbable³.

4.5 Otras estrategias terapéuticas:

- Varios estudios defienden que una alternativa a los fármacos para el tratamiento y prevención del hígado graso es el consumo de micronutrientes tales como la

vitamina D, vitamina E o los **carotenoides**, que debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias parecen tener efectos beneficiosos en la enfermedad².

También se ha estudiado que la suplementación dietética con ácidos grasos poliinsaturados ω -3 aparentemente reduce la esteatosis hepática en adultos, ya que su consumo contribuye a la disminución de los triglicéridos plasmáticos y parece reducir la inflamación y mejorar la función vascular.

A pesar de que estas alternativas no farmacológicas son muy prometedoras, aún hay pocos estudios clínicos relevantes que examinen su efecto sobre el HGNA¹⁰.

- Recientemente una investigación realizada por científicos españoles en el Hospital Clinic de Barcelona abre la puerta a nuevos enfoques terapéuticos del HGNA.

Esta investigación se centra en la asociación demostrada en diversos estudios entre variaciones genéticas en el gen CPEB4 con defectos en el metabolismo de las grasas, originándose así el hígado graso.

En esta investigación se define la función del gen CPEB4, que parece esencial en la respuesta del hígado frente al estrés oxidativo. CPEB4 pone en marcha proteínas de limpieza (las chaperonas), que se encargan de la limpieza celular. Así en ensayos realizados con ratones a los que se les eliminaba dicha proteína estos acababan desarrollando hígado graso como consecuencia de la ausencia de esta acción de limpieza.

Mediante la administración de un medicamento denominado *Tudca*, que se emplea para otro tipo de desórdenes actualmente, los expertos consiguieron revertir el hígado graso en los ratones. De este modo el desarrollo de moléculas parecidas a *Tudca* pero con mayor especificidad hacia el gen CPBE4 podría ser una nueva estrategia terapéutica para la prevención y tratamiento de esta enfermedad¹⁴.

5. CONCLUSIONES

Dado que la fisiopatología del HGNA todavía no se conoce por completo, no existe un consenso sobre la terapia farmacológica más efectiva. El abordaje terapéutico actual consiste en el tratamiento de las patologías asociadas que aumentan el riesgo cardiovascular de los pacientes: diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia e hipertensión.

La mayoría de los estudios defienden la necesidad de que la terapia farmacológica debe ir acompañada de modificaciones en el estilo de vida de los pacientes, estableciendo medidas dietéticas y un incremento de la actividad física. Hay investigaciones que asocian proporcionalmente la mejora histológica del hígado con la pérdida de peso alcanzada.

En pacientes con hígado graso y DM tipo 2 la estrategia terapéutica se basa en el empleo de fármacos sensibilizadores a la insulina: **Glitazonas, Metformina** o **fármacos moduladores de incretina**, siendo estos últimos muy prometedores aunque su efecto sobre la esteatosis debe estudiarse más detenidamente.

En pacientes obesos con HGNA la pérdida de peso es el abordaje terapéutico más adecuado. En la mayoría de pacientes es necesario emplear fármacos que contribuyan a dicho efecto, y a pesar de que no parece que estos **fármacos antiobesidad** ejerzan una acción beneficiosa directa sobre el hígado, consiguen mejorar los niveles de aminotransferasas hepáticas gracias a su efecto de pérdida de peso.

Es muy frecuente que los pacientes con hígado graso presente hiperlipidemia, por tanto los **fármacos hipolipemiantes** tales como las **estatinas**, la **ezetimiba** o los **fibratos** son posibles alternativas terapéuticas para el abordaje de la enfermedad.

Debido a la creciente incidencia de la enfermedad actualmente cada vez hay más estudios enfocados a mejorar el conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos implicados en la enfermedad. Se investiga la posibilidad de un abordaje terapéutico más específico, como es el caso del posible desarrollo de fármacos dirigidos a aumentar la limpieza del hígado gracias al gen CPEB4, cuya función ha sido recientemente descubierta.

Los investigadores coinciden en que deben realizarse más estudios a gran escala para definir con mayor seguridad los efectos beneficiosos que se obtienen con los distintos fármacos anteriormente expuestos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. López-Oliva E, Muñoz E. SREBP-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. [SREBP-1c, ChREBP y LXR: Their role in the pathogenesis of the non-alcoholic fatty liver]. An. Real Acad. Farm. 2014; 80: 14-48.
2. Chen G, Ni Y, Nagata N, Xu L, Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016; 17: 1379.

3. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. Elsevier. 2016; 65: 1183-1195.
4. Van Wagner L.B, Rinella M.E. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Therap Adv Gastroenterol. 2011; 4 (4): 249-263.
5. Yki-Jarvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. Nutrients. 2015; 7: 9127-9138.
6. Lorbek G, Urlep Z, Rozman D. Pharmacogenomic and personalized approaches to tackle nonalcoholic fatty liver disease. Pharmacogenomics. 2016; 17 (11): 1273-1288.
7. Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanism for the hepatic steatosis. Clin Mol Hepatol. 2013; 19: 210-215.
8. Adaptación de: Herman M, Kahn B. Adipose tissue de novo lipogenesis. ASBMB. February 2012: 30-32.
9. National Cholesterol Education Program Expert Panel, 2001
10. Nakajima K. Multidisciplinary Pharmacotherapeutic Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Hepatol. 2012; 2012: 950693.
11. Ficha técnica Ezetrol® (Ezetimiba). [Internet] Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. [febrero 2016; Enero 2017]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/65376/FichaTecnica_65376.html
12. Ficha técnica Mysimba®. (naltrexona y bupropion). [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. [Enero 2017]. Disponible en www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf
13. Sibutramine. [Internet]. European Medicines Agency.[agosto 2010; Enero 2017]. Disponible en www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Sibutramine/human_referral_000219.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
14. Agencia sinc. [Internet]. Cataluña: 17/01/2017. [Enero 2017]. Disponible en: www.agenciasinc.es/Noticias/Descubren-una-proteina-protectora-contr-el-higado-graso