

# ENFERMEDADES METABÓLICAS: PUNTO DE VISTA DESDE DIVERSAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

ÁNGEL JOSÉ CHÚ LEE / VÍCTOR GUILLERMO LANCHI ZÚÑIGA / SIXTO ISAAC CHILIQUEÑA VILLACIS





# Enfermedades metabólicas: punto de vista desde diversas especialidades médicas

Ángel José Chú Lee  
Víctor Guillermo Lanchi Zúñiga  
Sixto Isaac Chiliqinga Villacis  
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

---

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

205 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Enfermedades metabólicas: punto de vista desde diversas especialidades médicas. / Ángel Chú Lee / Víctor Lanchi Zúñiga / Sixto Chilibingua Villacis (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-119-1

*Publicación digital*

---

**Título del libro:** Enfermedades metabólicas: punto de vista desde diversas especialidades médicas.

**ISBN:** 978-9942-24-119-1

**Comentarios y sugerencias:** [editorial@utmachala.edu.ec](mailto:editorial@utmachala.edu.ec)

**Diseño de portada:** MZ Diseño Editorial

**Diagramación:** MZ Diseño Editorial

**Diseño y comunicación digital:** Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Víctor Lanchi / Sixto Chilibingua, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

[www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

Machala - Ecuador

Advertencia: “Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes”.



César Quezada Abad, Ph.D

**Rector**

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

**Vicerrectora Académica**

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

**Vicerrector Administrativo**

**COORDINACIÓN EDITORIAL**

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

**Director de investigación**

Karina Lozano Zambrano, Ing.

**Jefe Editor**

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chiliquinga Villacis, Mgs.

**Consejo Editorial**

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

**Comisión de apoyo editorial**

# Índice

## Capítulo I

Obesidad .....11

Víctor Lanchi Zúñiga; Cristian Mero

## Capítulo II

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) .....35

Víctor Lanchi Zúñiga

## Capítulo III

Síndrome metabólico y su relación multiorgánico .....65

Sylvana Cuenca Buele; Edmo Jara Guerrero

## Capítulo IV

Hipotiroidismo subclínico ..... 86

Víctor Lanchi Zúñiga; Tatiana Cobos Saraguro

## **Capítulo V**

Diabetes en el embarazo .....98

Govar Fabricio Loayza Toro

## **Capítulo VI**

Insulinoterapia en pacientes hospitalizado .....113

Lisbeth Galarza Sanmartin; Víctor Lanchi Zúñiga

## **Capítulo VII**

Síndrome de ovarios poliquísticos .....138

Sixto Chilibingua Villacis; Brígida Agudo Gonzabay

## **Capítulo VIII**

Hígado graso no alcohólico .....161

Javier Mora; Ronald Albán

## **Capítulo IX**

Medicina tradicional en las enfermedades metabólicas .....177

José Pablo Chú Lee; Ángel Chú Lee; Gabriel Riofrio Mora

# Dedicatoria

A los jóvenes estudiantes que han ingresado a la Carrera de Ciencias Médicas de la Universidad Técnica de Machala. Al gremio médico que permanentemente busca difundir los conocimientos en base a la lectura cotidiana y la experiencia recogida en su ámbito profesional. A todo el equipo humano del Centro de Investigaciones de la UTMACH por la guía y asistencia para plasmar este libro que a más del ámbito científico contiene sentimientos de gratitud.

# Introducción

Las enfermedades metabólicas constituyen un gran riesgo por el apareamiento de riesgos cardiovasculares y diabetes, los criterios diagnósticos propuestos para síndrome metabólico son diversos, desde el año 1988, en que el Dr. Gerald Reaven describe el síndrome como una serie de anormalidades que incluye hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, denominándolo 'síndrome X', donde la resistencia a insulina constituía el factor o principal mecanismo fisiopatológico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto sus criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico.

Gerald Reaven menciona al respecto que debemos tratar por igual cualquiera de los componentes del síndrome y no al conjunto como una sola entidad, o tratar de entenderlo con un origen común.

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se han convertido en un problema de salud pública, debido al sufri-

miento que ocasionan a las personas que las padecen junto con un gran perjuicio socioeconómico a nivel local y mundial. Dentro de estas, las principales se debieron a: enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas; patologías evitables si se trabaja de manera multisectorial en promoción de la salud y prevención dirigida.

En el Ecuador, en el año 2014 el Instituto Nacional de Estadística y Censos reportó como segunda causa de mortalidad general a la diabetes mellitus, situándose además como la primera causa de mortalidad en la población femenina y la tercera en la población masculina. La diabetes mellitus junto con las enfermedades isquémicas del corazón, dislipidemias y la enfermedad cerebro vascular, aportan la mayor carga de consultas y egresos hospitalarios desde hace más de dos décadas.

Con este escenario epidemiológico, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador ha establecido que el abordaje integral de las enfermedades crónicas no transmisibles constituye una alta prioridad política y estratégica, por ello es de gran importancia la realización de este texto para profundizar aspectos en relación al manejo y terapéutica.

# 08 Capítulo Hígado graso no alcohólico

Javier Mora Lazo; Ronald Albán Loayza

## Definición:

El término de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) es usado para describir la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), determinado por estudios de imágenes o por histología, en ausencia de consumo significativo de alcohol (menos de 20 gramos/día), uso de medicación esteatogénica (metotrexate, tamoxifeno, corticoides, quimioterápicos) o desordenes hereditarios (abetalipoproteinemias)<sup>1,2</sup>.

La NAFLD histológicamente puede clasificarse en hígado graso no alcohólico (NAFL por sus siglas en inglés) llamada también esteatosis hepática o hígado graso simple y en Esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

---

**Javier Mora Lazo:** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología. Médico del Hospital Luis Vernaza - Guayaquil.

**Ronald Albán Loayza:** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Gastroenterología. Médico del Hospital Teófilo Dávila - Machala.

La NAFL está definida por la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de lesión hepatocelular, mientras que el NASH se refiere a la presencia de esteatosis hepática, lesión del hepatocito (balonización), inflamación y con presencia o no de fibrosis.<sup>1</sup>

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), es un trastorno clínico caracterizado por el depósito excesivo de triglicéridos en los hepatocitos. En 1980 en una cohorte de pacientes que no ingerían alcohol, describieron la acumulación anormal de grasa en el hígado indistinguible de lo observado en pacientes que consumían importantes cantidades de alcohol, llegando a demostrar que el hígado graso no era exclusividad de pacientes alcohólicos.<sup>3,4</sup>

Además está bien establecido que los pacientes con NAFLD evolucionan a una inflamación hepática crónica (esteatohepatitis no alcohólica - NASH), la cual puede progresar a la cirrosis y sus complicaciones incluyendo al carcinoma hepatocelular (HCC), sin embargo hay evidencias que los pacientes con NAFLD tienen un riesgo elevado de muerte por enfermedad cardiovascular. Por ello la importancia de reconocer, diagnosticar y tratar la NAFLD y NASH ya que son cuadros reversibles si son tratados a tiempo.<sup>5</sup>

## Incidencia y prevalencia

En las últimas dos décadas la prevalencia de hígado graso no alcohólico se ha duplicado, siendo en la actualidad la causa más frecuente de afectación hepática y de elevación asintomática de enzimas hepáticas en occidente.<sup>3,6</sup>

La incidencia y prevalencia del NAFLD varían dependiendo de la población estudiada y de la sensibilidad y especificidad del test diagnóstico.

En resumen la prevalencia mundial de NAFLD está estimada entre el 6% al 33%, con un media del 20% de la población general.<sup>1</sup>

Así con respecto a la incidencia del NAFLD, dos estudios japoneses reportaron una incidencia de 31 y 86 casos de sospecha de enfermedad hepática grasa no alcohólica por 1000 personas/año respectivamente.

La prevalencia del NAFLD definida histológicamente fue del 20% al 51% en 2 estudios diferentes. La prevalencia del NAFLD definida por ultrasonografía fue del 7% al 46% dependiendo de la población estudiada.<sup>1</sup>

NASH es diagnosticado en alrededor del 14% de biopsias hepáticas realizados a pacientes en los cuales se evaluaba la elevación de transaminasa sericas.<sup>7</sup>

En América latina existen pocos reportes con respecto al hígado graso, sin embargo un estudio de Castro María et al en México que ha tenido más impacto, evaluaron 193 pacientes y demostró que el 82.9% de pacientes con síndrome metabólico presentaban algún grado de enfermedad hepática grasa no alcohólica. En Costa Rica un estudio con 256 pacientes diabéticos la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica fue del 73% .<sup>8,9</sup>

La prevalencia aumenta de forma significativa en pacientes con obesidad severa y en quienes padecen diabetes mellitus tipo.<sup>21</sup>

## Etiología:

La etiología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica actualmente es considerada multifactorial.

Condiciones Metabólicas: Es la principal causa, los factores de riesgos más frecuentes de NAFLD incluye la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina (Síndrome Metabólico, hipertrigliceridemia, pérdida de peso rápida y ayuno extenso.

Causas Secundarias: entre las principales tenemos:

Nutrición Parenteral Total (NPT): administrar este tipo de terapia como en caso de síndrome intestino corto induce al desarrollo de hígado graso y esteatohepatitis en adultos.

Un estudio que comprendió a 60 pacientes sometidos a NPT, 9 (15%) presentaron test de función hepática alterada, sin embargo 8 de los 9 presentaron esteatohepatitis y 3 de los 8 presentaron fibrosis importante. Las posibles causas podrían ser malnutrición antes de NPT, edad y constitución física del paciente.

Procedimientos Quirúrgicos: tales como bypass yeyunoileal, como tratamiento de la obesidad mórbida, conllevan a alteración de función hepática hasta el 40% de los pacientes sometidos a esta intervención. Otros procedimientos relacionados son resección extensa del intestino delgado, gastropatía (banda gástrica).

Agentes farmacológicos: Esta demostrado que ciertas drogas inducen injuria hepática, entre las principales esta la Amiodarona (por su vida media larga, persistencia de niveles séricos por largo tiempo luego de suspensión de la droga), glucocorticoides, nifedipina, diltiazem, tamoxifeno, estrógenos.

Otras Causas: incluyen Enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, liposdistrofia, divertículos yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, hepatitis C.<sup>1,6,7.</sup>

## Historia natural

Estudios han demostrado que las 3 principales causas de muerte relacionada con NASH comprenden: a) enfermedad cardiovascular (mortalidad 13%-30%), b) enfermedades malignas (mortalidad 6%-28%), y c) muerte relacionada con el hígado (2.8%-19%).

Se estima que del 21% al 26% de pacientes con NASH evolucionan a cirrosis en 8 años. El 30% de pacientes con cirrosis compensada por NASH desarrollaran descompensación en 10 años. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma está alrededor del 7% a los 6 años. Pacientes que presentan cirrosis relacionada con NASH presenta una sobrevivida promedio de 7 años.

El grado de fibrosis hepática es considerado un predictor fuerte de mortalidad relacionada con la enfermedad.<sup>10,11.</sup>

## Patogenesis

La patogénesis del NAFLD y el NASH involucran diversas vías patológicas vinculadas con la hipersinsulinemia, insulinore-sistencia, estrés oxidativo y activación de citoquinas inflamatorias.

Se considera que para el desarrollo de NAFLD y NASH deberían presentarse 2 pasos (Teoría de los 2 golpes - Two Hits), El primer paso que corresponde a la acumulación de lípidos en el hígado, y el segundo paso correlacionado con los mecanismos adaptativos del hepatocito que resultan en lipotoxicidad, estrés metabólico y oxidativo, y finalmente producción de citoquinas inflamatorias.<sup>11</sup>

Habitualmente los ácidos grasos libres (AGL) proceden de la dieta, de la síntesis de novo, y provienen del tejido adiposo. El incremento de hidratos de carbono en la dieta provoca la elevación de los niveles de insulina estimulando al síntesis de novo de AGL, al contrario durante el ayuno la insulinemia desciende y la elevación compensadora del glucagón hidroliza los triglicéridos a AGL para posteriormente trasportarlos al Hígado. Los AGL provenientes de la circulación son captados por el hepatocito y llevados a la mitocondria donde son oxidados e incorporados a los triglicéridos y para ser exportados del hígado hacia la circulación sanguínea son transformados a partículas VLDL (proteínas de muy baja densidad -por sus siglas en inglés).

La resistencia a la insulina (relacionados con la obesidad/diabetes mellitus 2) incrementa la oxidación de lípidos y la lipogénesis provocando aumento de captación de AGL en el hígado y transformándolos a triglicéridos.

Cuando se sobrepasa la capacidad de síntesis de partículas VLDL, los triglicéridos se depositan en el hígado originando esteatosis (Primer Hit); La prolongada y alta actividad metabólica grasa provoca aumento del estrés oxidativo con

la consiguiente producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), citoquinas proinflamatorias, activando vías de apoptosis (segundo hit), transformación de células estrelladas a miofibroblastos y la consiguiente fibrosis.<sup>11,12.</sup>

## Diagnostico

### Clínica:

La mayoría de pacientes con NAFLD no presenta síntomas o los mismos suelen ser inespecíficos; de varios estudios recopilados se observó ausencia de síntomas entre el 50% al 80% de pacientes, Sanyal en otro estudio observó que el 73% de pacientes presento fatiga y dolor en el cuadrante superior derecho lo presentaron alrededor del 50%. Muchos pacientes con NAFLD se identifican cuando el médico detecta en forma accidental en un examen rutinario elevación de la concentración de las transaminasas.<sup>11,14</sup>

Tabla 1.

### Factores de riesgo

CONDICIONES ADQUIRIDAS	OTRAS CONDICIONES
-Obesidad	-Drogas
-Diabetes Mellitus	-Enf. De Wilson
-Hiperlipidemia	-Divertículo yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano
-Pérdida de peso rápido	-Hepatitis C
-Nutrición parenteral total	
-Insulinorresistencia	
PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS	
-Bypass yeyunoileal	
-Resección extensa de intestino delgado	
-Resección Gástrica para pérdida de peso (Banda gástrica)	

Tabla 1. por Dr. Mora

### Examen físico:

Al examen físico rutinario hepatomegalia puede ser detectada, el evidenciar sobrepeso a través de un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 (pero sobre todo si presenta obesidad con IMC >35) aumenta en riesgo de presentar NASH., así como presentar conjuntamente hipertensión arterial.<sup>13</sup>

### Laboratorio:

En la analítica de laboratorio el hallazgo más frecuente es la elevación moderada de transaminasas, que no suelen superar el doble del límite superior de valores normales (VN 0-40 UI/L) sobretodo de la alanino amino transferasa (ALT/TGP); elevación de la gamma glutamil transferasa (GGT) que no suele superar los 400 UI/L pueden evidenciarse. Estas enzimas pueden ser normales a pesar de presentar hallazgos histológicos específicos de la enfermedad, además podemos encontrar alteraciones que no son patognomónicas pero deben hacer sospechar de NAFLD/NASH tales como: dislipidemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia), hiperglicemia, insulinoresistencia determinado por un índice de HOMA elevado (VN hasta 2.6) y un test de tolerancia oral a la glucosa alterado (75 gr de glucosa oral y determinación de glicemia a las 2 horas entre 140 y 199 mEq/L).<sup>15</sup>

### Evaluacion inicial

El diagnóstico de NAFLD requiere a) presencia de esteatosis por estudio de imágenes o por histología, b) ausencia de consumo significativo de alcohol, c) que no existan patologías que compitan con esteatosis hepática, y d) descartar causas coexistentes de enfermedad hepática crónica.

Con respecto al primer punto, la esteatosis puede ser determinada por estudios no invasivos como las imágenes y estudios invasivos (biopsia hepática).

Imágenes: El incremento de ecogenicidad en el ultrasonido o el incremento de la intensidad en la tomografía en hígado

soporta la evidencia de esteatosis. Se ha reportado que la sensibilidad del ultrasonido está alrededor del 89%, con un 93% de especificidad siendo una de sus desventajas ser operador y equipo dependiente. En la tomografía computarizada la sensibilidad alcanza hasta el 80% para detectar esteatosis cuando la misma es apreciable ( $> 33\%$  de infiltración grasa - atenuación de 40 Unidades Hounsfield o menor). La resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética tiene una alta sensibilidad y especificidad en cuantificar la esteatosis hepática, sin embargo actualmente esto está limitado por los costos y la poca disponibilidad de este estudio. En forma general estos estudios no sirven para discernir entre NAFLD y NASH.<sup>10,11.</sup>

**Biopsia Hepática:** Es el método diagnóstico de confirmación de NASH, y el gold standard para determinar la severidad de la fibrosis revelándonos pronóstico. Las indicaciones de biopsia hepática en pacientes con NAFLD incluyen: Elevación persistente de las aminotransferasas en pacientes con esteatosis hepática en estudio de imágenes, mayores de 65 años, presencia de síndrome metabólico, descartar otras enfermedades hepáticas<sup>10,15.</sup>

**Evaluación no invasiva de la fibrosis:** se ha incrementado el interés de implementar métodos no invasivos para identificar fibrosis avanzada entre estos tenemos: NAFLD fibrosis score, Enhanced liver fibrosis (ELF) panel, y elastografía. El NAFLD fibrosis score toma 6 variables (edad, índice de masa corporal, hiperglicemia, conteo plaquetario, albúmina y relación AST/ALT) que son ingresada en una fórmula, presentando una sensibilidad del 67% y especificidad del 97% para identificar fibrosis avanzada. EL ELF panel consiste en la determinación de niveles plasmáticos de 3 proteínas de recambio de matrix, presentado una sensibilidad de 80% y especificidad del 90%, Los Niveles incrementados de citoqueratina 18, un biomarcador con una sensibilidad del 78% y especificidad del 87% para determinar NASH en pacientes con NAFLD. La elastografía mide la rigidez del hígado, con una alta sensibilidad y especificidad para identificar fibrosis en NAFLD, sin embargo los valores descienden cuando existe

un índice de masa corporal muy elevado, se están desarrollando sondas especiales de medición para estos casos. Otro método es la elastografía por resonancia magnética es raramente utilizado en la práctica clínica.<sup>1</sup>

El fibrotest y fibromax presenta una sensibilidad y especificidad del 75% y 85% respectivamente, sin embargo entre sus desventajas están que no son específicos para el hígado, sus resultados pueden estar influenciados por condiciones comórbidas, requieren una interpretación crítica de los mismos, El fibrotest producen falsos positivos en pacientes con síndrome de Gilbert o hiperbilirrubinemia por hemólisis. Una de las principales desventajas observada en este tipo de pruebas es la discordancia entre la sensibilidad y la especificidad lo que no permite elegir una de ellas con ciertos resultados.<sup>16</sup>

Con respecto al consumo de alcohol el máximo nivel de ingesta de etanol para definir NAFLD es de 20 a 40 gr de etanol para varones y de 10 a 20 gr de etanol para mujeres, Cantidades mayores están relacionadas con esteatohepatitis alcohólica.

Para llegar al diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica es necesario antes descartar otras afectaciones hepáticas que provocan elevación de transaminasa tales como: hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, déficit de alfa antitripsina, enfermedad hepática alcohólica<sup>11,15</sup>.

Los estudios diagnósticos para el NAFLD deberían incluir determinación de lípidos HDL, LDL, colesterol, glucosa sanguínea, algún test de sensibilidad a la insulina, el test recomendado es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (con 75 gr).

## Tratamiento

La importancia del tratamiento del NAFLD proviene del conocimiento de sus complicaciones. Es conocido que los pacientes con NASH pueden progresar a cirrosis y sus complicaciones incluída el hepatocarcinoma en varios años, sin embargo la causa más frecuente de muerte a mediano plazo son las enfermedades cardiovasculares. La terapia actual basada en la evidencia, implica cambios en el estilo de vida con una meta de pérdida de peso sostenida, tratamiento de los componentes del síndrome metabólico para disminuir la mortalidad cardiovascular, terapia farmacológica específica de patologías hepáticas y en algunos casos trasplante. Se está evaluando actualmente a través de estudios el rol de la microbiota, sensibilizadores de insulina, agentes antifibróticos esperando que provean una terapia efectiva para esta condición.<sup>5</sup>

### **Tratamiento no farmacológico:**

Intervención en el estilo de vida.- La obesidad y la insulino-resistencia aumentan el riesgo de NAFLD. Los estudios aleatorizados y controlados sugieren que la pérdida de peso es segura y mejora los parámetros clínicos (transaminasas) e histológicos (positivo sobre la inflamación y no sobre la fibrosis). El objetivo es alcanzar una pérdida de peso del 5% al 10% del peso basal en un periodo de 6 a 12 meses implementando una actividad física aeróbica moderada (trotar, correr, caminadora, ciclismo) de al menos 200 min /semana y una restricción de la ingesta calórica (hidratos de carbono, grasas, y grasas saturadas trans.)<sup>5,17</sup>

## Tratamiento farmacológico

### Tratamiento médico para reducir peso: orlistat

Inhibe en forma reversible la lipasa gástrica y pancreática inhibiendo la absorción lipídica lo que favorece la pérdida de peso. Dos estudios controlados randomizados evaluaron orlistat para tratamiento de la NASH en conjunto con los cambios en el estilo de vida; En el estudio de Ziegler-Sagi et al. Orlistat mejoró los niveles de ALT y esteatosis por ecografía pero su efecto en la histología no pudo ser evaluado porque la mayoría de pacientes no se sometieron a biopsia de seguimiento; mientras que en el estudio de Harrison et al., orlistat no mejoró peso ni histología. En resumen orlistat no ha demostrado ser mejor que el cambio en el estilo de vida, además existen reportes que relacionan daño hepático grave asociado a su uso, por lo que no puede ser recomendado para pacientes con NALFD.<sup>1,18.</sup>

### Ácidos grasos poli insaturados: (omega 3)

Basándose en el decremento de formas fisiológicas de estos ácidos grasos en el NAFLD, y que los niveles óptimos de los mismos reducen la resistencia a la insulina, la producción de lípidos y de la inflamación sistémica; estudio donde se administraba preparaciones de aceite de pescado que contiene omega 3, comparados con placebo demostró que no habían efectos significativos en la esteatosis o en el estado de fibrosis y un 25% desertaron del estudio por sus efectos secundarios como náusea, vómito, dolor abdominal<sup>4</sup>. Sin embargo puede ser considerado como fármaco de primera línea para el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con NAFLD<sup>1</sup>

### Biguanidas: metformina:

Los estudios con respecto a la administración de metformina como tratamiento de NAFLD/NASH no son concluyentes, algunos reportan reducción de la resistencia a la insulina y de niveles de transaminasa pero sin mejoría significativa en la histología hepática. Un meta-análisis concluyó

que durante 6 a 12 meses de tratamiento con metformina más intervención del estilo de vida, no mejoró los niveles de transaminasas ni la histología comparado con la sola intervención del estilo de vida. En conclusión a metformina no tiene un efecto significativo en la histología hepática y no se recomienda como tratamiento específico para enfermedad hepática en adultos con NASH. Sin embargo puede ser útil adjuntar la metformina en el manejo de la insulinorresistencia/diabetes mellitus asociada<sup>1,5</sup>

### **Tiazolidinedionas:**

Varios estudios y meta-análisis se han realizado con respecto al uso de pioglitazona como tratamiento del NASH, los mismos que demuestran mejoría en descenso de aminotransferasas y esteatosis, más no cambios significativos con respecto a la fibrosis. Pioglitazona puede ser usado como tratamiento de esteatohepatitis a dosis de 30 a 45 mg/día pero en NASH confirmado por biopsia<sup>1,5</sup>. Aunque actualmente este fármaco está escaso

### **Vitamina E**

La vitamina E con propiedades antioxidantes ha sido investigada como tratamiento para el NASH, varios estudios evidenciaron mejoría el perfil bioquímico de aminotransferasas, disminución de la esteatosis hepática y la inflamación lobulillar por histología; sin demostrar efecto sobre la fibrosis hepática. Las guías internacionales recomiendan el uso de (800 UI por día) en pacientes con NASH confirmados por histología y no diabéticos.<sup>1,5</sup>

### **Ácido ursodesoxicólico (UDCA):**

Estudios no han demostrado que el tratamiento con UDCA presente beneficios histológicos frente a placebo en pacientes con NAFLD/NASH.<sup>1</sup>

**Estatinas:**

No hay evidencia que soporte que las estatinas proporcionen beneficios a pacientes con NAFLD/NASH, Las estatinas pueden ser recomendadas en el tratamiento de dislipidemia en pacientes con NAFLD/NASH.<sup>1</sup>

**Tratamiento quirúrgico****Cirugía bariátrica:**

Existen al menos 2 meta análisis que evalúan el efecto de la cirugía bariátrica en la histología de paciente con NAFLD. Una meta-análisis presento reducción e incluso resolución de la esteatosis/esteatohepatitis y fibrosis en pacientes con NAFLD sometido a este tipo de intervención. Una revisión en Cochrane concluye que la falta de ensayos clínicos randomizados no permite considerar de manera categórica a la cirugía bariátrica como tratamiento del NASH. La cirugía bariátrica no está contraindicada como tratamiento en pacientes obesos con NASH.<sup>1</sup>

**Perspectivas (tratamiento futuro)****Microbiota.**

La microbiota intestinal puede tener un papel importante en el desarrollo de la obesidad y síndrome metabólico. Recientemente se ha involucrado la microbiota intestinal en la fisiopatología de la NALDF; estudios prospectivos demostraron una asociación entre la presencia de NASH y una disminución de la población de Bacteroides en heces.<sup>19</sup>

Un Meta análisis reciente ha demostrado que el uso de Probióticos (Lactobacillus rhamnosus, L. casei strain, Bacteroides uniformis) puede reducir los niveles de aminotransferasas, colesterol y Factor de Necrosis tumoral Alfa y mejora la resistencia insulina en pacientes con NAFLD.<sup>20</sup>

### **Ácido obeticólico (oca).**

El ácido obeticólico un derivado de ácidos biliares puede tener un rol en el futuro del manejo del NASH en pacientes no cirróticos.<sup>5</sup>

Los estudios preclínicos muestran que el ácido obeticólico tiene capacidad de incrementar la sensibilidad a la insulina, regular el metabolismo de la glucosa y de tener propiedades antiinflamatorias/antifibróticas. La experiencia clínica del OCA ha sido evaluada en fase II en pacientes con DMT2, y NALFD, con dosis de 25 y 50mg de OCA durante 6 semanas mejoraba la insulinoresistencia con reducción de marcadores séricos de inflamación hepática y fibrosis determinada por subrogados séricos no por biopsia. Y parece ser uno de los tratamientos más prometedores para la NALFD.<sup>21</sup>

### **Incretinas.**

Análogos de los receptores GLP-1 (exenatide) e inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) pueden jugar un rol importante en pacientes con NASH y Diabetes a través del control glicémico, decremento de triglicéridos, favoreciendo la pérdida de peso y descenso de transaminasas.<sup>5</sup>

### **Pentoxifilina.**

Considerado un medicamento con efecto antioxidante por disminución de radicales libres inducido por stress oxidativo, un meta-análisis de ensayo controlado doble ciego randomizado donde se administró pentoxifilina (dosis entre 800 y 1200 mg/día), en pacientes con NASH diagnosticado elevación de transaminasa, biopsia hepática y estudios de imágenes, se observó disminución de niveles de transaminasa, esteatosis, inflamación y fibrosis, esto sugiere que podría ser un opción terapéutica potencial.<sup>5</sup>

## Referencia bibliográfica

---

1. Chalasani N, Yaunassi Z, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver disease, American College of Gastroenterology, and American gastroenterological Association Hepatology. June 2013; 55(6): 2005-18.
2. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2009; 8(1) 54-58.
3. Labrecque D, et al. Guía Organización mundial gastroenterología. Enfermedad hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Jun 2012.
4. García C, Pons F. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. En Planas R, Salmeron J, editores. *Enfermedades hepáticas. Consejos prácticos*. Cap 7, Barcelona: P. Permanyer. 2007. p 55-61.
5. Malhotra N, Beaton MD. Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J. hepatol*. 2015 December 28; 7(30): 2962-2967.
6. Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *WJC*. 2016 January 28; 22(4): 1664-1673.
7. Leuschner M. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)*. 10th ed. Germany: Dr Falk pharma GmbH; 2014. p 4-40.
8. Castro G, Banderas D. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cirugía y Cirujanos* 2012; Vol 80, No 2, Marzo 2012. p. 127-133.
9. Laclé A, Esquivel M. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta med costarric*. 2014, Vol 56, p 17-23.
10. Ahmed A, Wong R. Nonalcoholic fatty disease review: Diagnosis, treatment and outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13: 2062-2070.
11. Maureen M.J. Metabolic liver disease. En Clavien P.A., Trotter H, editors. *Medical care of the liver transplant patient*. 4th ed. UK: Wiley-Black Well; 2012. p 97-108.

12. Ampuero J, Romero M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(8): 585-593.
13. Caldwell S. Esteatohepatitis no alcohólica. En Schiff. *Hígado*. Marban libros; 2007. p 1265-1295.
14. Bacon B. Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes de hígado. En: Longo D, Kasper. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 18ª ed. México: Mc Graw Hill; 2012. p 2603-2606.
15. Geoffrey C. Nonalcoholic fatty liver disease: From Steatosis to Cirrhosis. *Hepatology*. 2006, Vol 43, No 2, Suppl 1: 99-112.
16. Cequera a. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de gastroenterología de Mexico*. 2014;79(3);187-189
17. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(1): 79-104
18. Younossi ZM. Systemic review with metaanalysis: non alcoholic steatohepatitis a case for personalised treatment base don pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(1): 3-14
19. Mouzaki M, et all. Intestinal Microbiota in patients with Non alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2013; 57(2):601-9
20. Ma YY, Li L, Effects of probiotic on nonalcoholic fatty liver disease. A metaanalysis. *World J. Gastroenterology* 2013; 19(40):6911-8
21. Mudaliar S, et al. Efficacy and safety of the Farsenoid X Receptor agonist Obeticolic Acid in pacientes with Type 2 Diabetes and Non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013; 145(3):574-582

*Enfermedades metabólicas: punto de vista desde  
diversas especialidades médicas.*

Edición digital 2017 - 2018.

[www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

# Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA

Editorial UTMACH

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

[www.investigacion.utmachala.edu.ec](http://www.investigacion.utmachala.edu.ec) / [www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

ISBN: 978-9942-24-119-1

