

# Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica



Gerardo Clemente Ricote y Carmelo García Monzón

Instituto de Hepatología Clínica-Experimental y Trasplante Hepático.  
Unidad Funcional Interhospitalaria Gregorio Marañón-Santa Cristina. Madrid. España.

La esteatohepatitis se define como la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era expresión única y exclusivamente del abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig et al<sup>1</sup> describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban una enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis, indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos. Un hecho interesante fue que un número significativo de estos casos presentaba signos histológicos de inflamación caracterizados por la infiltración, tanto a nivel lobulillar como portal, de neutrófilos y linfocitos, lo que motivó que estos autores acuñaran el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos. En la actualidad, no obstante, un creciente número de autores considera que el término EHNA no refleja con exactitud el espectro evolutivo de este trastorno hepático que, tal como se esquematiza en la figura 1, comprende desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis establecida. Por todo ello, la denominación «enfermedad hepática por depósito de grasa» parece más adecuada para definir este síndrome anatomoclínico. En cualquier caso, el término EHNA es todavía el más aceptado internacionalmente y, por tanto, es el que se utilizará a lo largo de este artículo, en el que se hará especial hincapié en los aspectos más controvertidos, como son la historia natural, los mecanismos patogénicos y las diferentes opciones terapéuticas.

## Epidemiología

La EHNA es una enfermedad hepática que se reconoce cada vez con mayor frecuencia y, aunque la prevalencia en la población general es desconocida, se estima que es la tercera causa de enfermedad hepática crónica en nuestro medio, tras las hepatitis víricas y la hepatopatía alcohólica. Aunque la EHNA aparece preferentemente en mujeres de edad media, esta hepatopatía se puede observar también en niños y varones de cualquier edad<sup>2,3</sup>. No obstante, el perfil epidemiológico más típico sería el de una mujer de entre 40 y 50 años de edad con un importante sobrepeso y con alteraciones metabólicas asociadas, como la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia<sup>4</sup>.

## Etiología

La EHNA se asocia etiológicamente con una amplia variedad de situaciones clínicas, como la diabetes mellitus y la

dislipemia (tabla 1), pero es la obesidad el principal factor etiológico de esta enfermedad. En este sentido, varios estudios epidemiológicos han observado signos histológicos de EHNA entre el 60 y el 90% de la población obesa analizada<sup>5</sup>. La diabetes mellitus, generalmente no insulino dependiente o tipo 2, es la segunda entidad, en términos de frecuencia, asociada a la EHNA, encontrándose entre el 34 y el 75% de los pacientes frecuentemente asociada a obesidad. En un estudio de necropsias, Wanless y Lentz<sup>4</sup> encontraron que obesidad y diabetes estaban presentes en 20 de 22 pacientes con EHNA, que presentaba una mayor prevalencia en pacientes con diabetes tipo II que requerían insulina. Un aspecto interesante a destacar es que la resistencia periférica a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia son alteraciones metabólicas que se observan comúnmente en la diabetes mellitus tipo 2 y en la obesidad, lo que indica que la resistencia hística a la acción de la insulina podría desempeñar un papel importante en la génesis de la «enfer-

TABLA 1

### Factores etiológicos asociados a la esteatohepatitis no alcohólica

Factores metabólicos	Procedimientos quirúrgicos
Obesidad	Derivación intestinal
Diabetes mellitus	Resección extensa del intestino delgado
Pérdida de peso rápida	Gastroplastia por obesidad mórbida
Nutrición parenteral total	
Déficit de colina	Miscelánea de factores
Tratamiento con fármacos	Exposición ocupacional a hepatotóxicos
Amiodarona, maleato de perhexilina, glucocorticoides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, cloroquina, bloqueadores de los canales del calcio, sulfasalazina, espironolactona, metotrexato, naproxeno, oxacilina	Diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano
	Lipodistrofia parcial
	Síndrome del aceite tóxico
	Abetalipoproteinemia
	Enfermedad de Weber-Christian

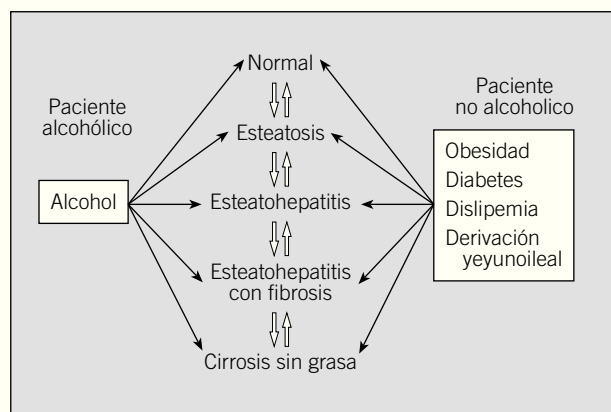


Fig. 1. Espectro evolutivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

Correspondencia: Dr. C. García Monzón.  
Maestro Vives, 2. 28009 Madrid. España.  
Correo electrónico: garciamonzon@hotmail.com

Recibido el 23-12-2002; aceptado para su publicación el 20-2-2003.

medad hepática por depósito de grasa» que acompaña con frecuencia a estos dos procesos. La hiperinsulinemia resultante podría inducir una situación de estrés oxidativo intrahepático que, como se comentará más adelante, es uno de los factores más importantes en la patogenia de la EHNA<sup>5</sup>. La dislipemia, ya sea hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas, se asocia con frecuencia a la EHNA, habiéndose comunicado cifras muy variables, que oscilan entre el 20 y el 81% de los casos<sup>6</sup>.

La cirugía abdominal derivativa para el tratamiento de la obesidad mórbida, como la gastroplastía y la derivación intestinal, también se ha descrito como factor etiológico de la EHNA.

La EHNA ha sido relacionada con la ingesta de fármacos, como el maleato de perhexilina (actualmente retirado del mercado) y la amiodarona. En la tabla 1 se enumeran los fármacos más frecuentemente asociados con la EHNA<sup>7</sup>, como son los estrógenos sintéticos, el tamoxifeno, los glucocorticoides, la sulfasalazina, la espironolactona, el metotrexato, el naproxeno y la oxacilina, siendo ya más raros los casos de EHNA asociados con la toma de antagonistas del calcio como el nifedipino y el diltiazem.

También se resumen en la tabla 1 otras entidades que, aunque más raramente, se han relacionado con la aparición de EHNA, como la nutrición parenteral total, la diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, el síndrome del aceite tóxico y la exposición ocupacional a hepatotóxicos.

Un hecho a tener en cuenta es que se pueden encontrar varios factores etiológicos o causas de esta enfermedad en un mismo paciente, aunque también se han descrito casos de EHNA sin factores etiológicos predisponentes conocidos. Así, varias series retrospectivas han comunicado cifras de alrededor del 40% de casos de EHNA que no presentaban alguno de los factores de riesgo anteriormente mencionados. Por el contrario, en un reciente estudio prospectivo observacional de 1.124 pacientes adultos con aumento de los valores de las transaminasas se pudo comprobar que el 97% de los pacientes con signos histológicos de EHNA eran obesos, diabéticos o dislipémicos, lo que indica que si se realiza un riguroso examen clínico dirigido la mayoría de los pacientes con EHNA presentarán alguno de los factores etiológicos anteriormente mencionados<sup>8</sup>.

### Historia natural

La historia natural de la EHNA varía de acuerdo con su forma histológica que, tal como se esquematiza en la figura 1, va desde la simple esteatosis, pasando por la esteatohepatitis, hasta la forma más evolucionada de cirrosis. Inicialmente, se comunicó que los pacientes con esteatosis hepática simple tenían un curso clínico benigno, con mínimas probabilidades de progresar histológicamente en un período de al menos 15 años<sup>9,10</sup>. Por el contrario, los pacientes con otras formas histológicas, como la esteatohepatitis, presentaban un claro potencial hacia la progresión histológica, caracterizada por la aparición de fibrosis, la cual se ha relacionado con la activación de las células estrelladas del hígado de estos pacientes, principales responsables de la síntesis de colágeno<sup>11</sup>. En cualquier caso, en la actualidad no existen estudios prospectivos publicados que aborden con rigurosidad el tema de la historia natural de cada una de las formas histológicas de la EHNA, en unos casos porque no es habitual realizar biopsias a pacientes con sospecha clínica de una simple esteatosis hepática, y en otros porque no existe un consenso internacional sobre las diferentes formas histológicas de presentación de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

TABLA 2

### Índice de actividad histológica de la esteatohepatitis no alcohólica

#### Grado

#### 1. Esteatosis macrovesicular

Grado 0: no

Grado 1: < 33%

Grado 2: 33-66%

Grado 3: > 66%

#### 2. Actividad necroinflamatoria

Grado 1 (leve): esteatosis < 66%, algunos hepatocitos balonizados

(zona 3), escasos neutrófilos ± linfocitos (zona 3), inflamación portal mínima o inexistente

Grado 2 (moderada): esteatosis, abundantes hepatocitos balonizados (zona 3), inflamación portal

Grado 3 (intensa): esteatosis panlobulillar, degeneración balonizante difusa, infiltración difusa por neutrófilos, inflamación portal

#### Estadio

0: sin fibrosis

1: fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3)

2: fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3) y fibrosis portal o periportal

3: fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3, fibrosis portal y fibrosis en puentes focal o extensa

4: cirrosis

Hasta la fecha, sólo se han publicado tres estudios observacionales<sup>9,12,13</sup> en los que se ha analizado retrospectivamente a un pequeño número de pacientes con EHNA diagnosticados histológicamente (n = 26) a los que se les repitió la biopsia hepática tras un promedio de seguimiento de 6 años, demostrando que en el 27% de estos pacientes se producía un incremento de la fibrosis y un 19% adicional progresaba hasta cirrosis. Abundando sobre este último aspecto, otros estudios más recientes, basándose en evidencias epidemiológicas, han señalado claramente que la EHNA puede ser una de las causas más importantes de la cirrosis criptogénica<sup>14,15</sup>, a pesar de que los signos histológicos típicos de esteatosis macrovesicular desaparecen en los casos de cirrosis evolucionada<sup>15</sup>.

Dado que, como se ha comentado anteriormente, la historia natural de la EHNA parece depender de la forma histológica de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para su diagnóstico resultan de gran relevancia pronóstica. En diversos estudios la EHNA se define únicamente por la presencia de esteatosis más inflamación portal o lobulillar<sup>1,12,13</sup>, mientras que otros autores que utilizan unos criterios más estrictos incluyen además, como lesiones clave para establecer el diagnóstico, la degeneración balonizante hepatocelular, la hialina de Mallory y la presencia de fibrosis perivenular<sup>4,9</sup>. Estas diferencias de criterio pueden suponer grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia de la EHNA en poblaciones de riesgo como los obesos. Así, en un estudio publicado por nuestro grupo<sup>16</sup>, basándonos en los criterios histológicos de Ludwig et al<sup>1</sup>, encontramos un 69,5% de casos de EHNA en pacientes con obesidad mórbida, mientras que Dixon et al<sup>17</sup> sólo encontraron un 25% de EHNA en una población idéntica utilizando unos criterios más estrictos referidos anteriormente y defendidos con mayor energía por un grupo de patólogos australianos. En cualquier caso, actualmente no existe un consenso internacional sobre la definición y clasificación de las diferentes formas histológicas, así como sobre la nomenclatura de esta enfermedad hepática, con dos claras tendencias: una que defiende el uso de criterios histológicos muy restrictivos para el diagnóstico de EHNA, con el riesgo de no diagnosticar formas leves o incompletas, y otra, en la que nos encontramos, que defiende el uso de criterios diagnósticos más flexibles que permitan una visión más amplia de esta enfermedad hepática por depósito de grasa<sup>18</sup>. Re-

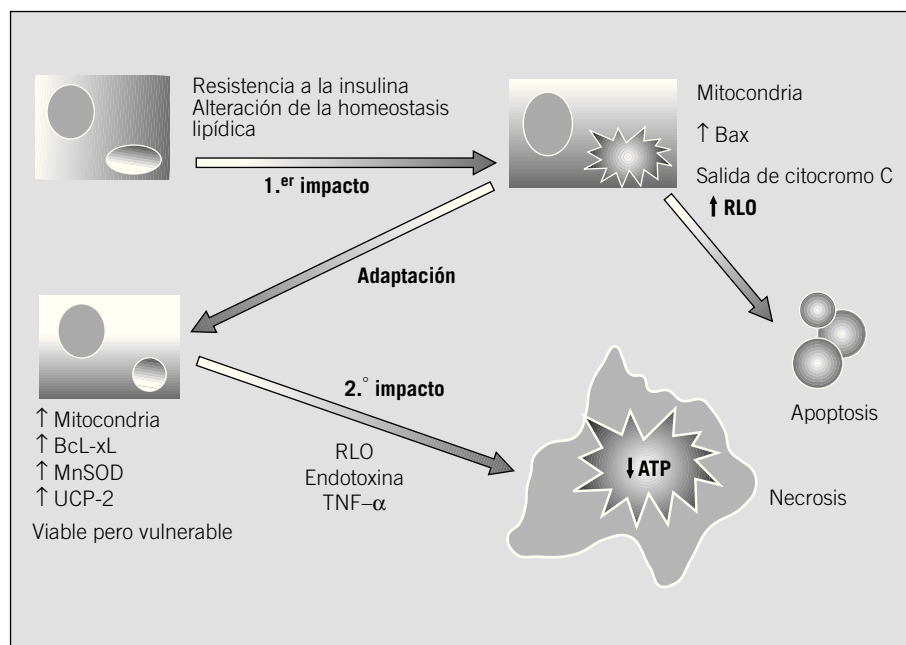


Fig. 2. Teoría patológica del doble impacto, basada en el modelo propuesto por Day y James<sup>23</sup>. Brevemente, en este modelo el primer impacto sería la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos debido a una alteración de la homeostasis lipídica por la resistencia periférica a la insulina, lo que generaría una situación de estrés oxidativo que dejaría a los hepatocitos vulnerables a un segundo impacto que ocasionaría la muerte celular por necrosis. Éste se produciría si se generase una mayor cantidad de radicales libres de oxígeno, además de la acción deletérea de otros mediadores de la inflamación como la endotoxina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Bax: proteína proapoptótica; RLO: radicales libres de oxígeno; Bcl-xL: proteína antiapoptótica; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa; UCP-2: proteína de la cadena respiratoria mitocondrial.

cientemente, Brunt et al<sup>19</sup> han propuesto una clasificación del índice de actividad histológica de la EHNA (tabla 2), diferenciando 4 grados de esteatosis, tres grados de inflamación y 4 estadios de fibrosis que van de menos a más dependiendo de la intensidad de las lesiones histológicas. Aún se desconoce, no obstante, el valor pronóstico de esta clasificación, pero sí parece ser útil en términos de investigación clínica, ya que ofrece un marco común para la clasificación histológica (grado y estadio) de esta enfermedad hepática. Este debate que acabamos de plantear puede parecer puramente académico, pero este punto de vista ha cambiado desde que Matteoni et al<sup>20</sup> publicaron los datos del, hasta hoy, único estudio prospectivo sobre una población de 136 pacientes con un diagnóstico histológico de EHNA. Estos autores clasificaron a los pacientes en 4 tipos histológicos diferentes: tipo 1, con esteatosis simple; tipo 2, con esteatosis e inflamación lobulillar; tipo 3, con esteatosis y degeneración balonizante, y tipo 4, esteatosis, degeneración balonizante y hialina de Mallory o fibrosis. Estos autores pudieron obtener datos de seguimiento clínico en 98 de estos pacientes y observaron que la evolución a cirrosis a los 10 años era más frecuente en los tipos 3 y 4 (el 21 y el 26%, respectivamente) que en los tipos 1 y 2 (el 2 y el 0%, respectivamente). Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global, sí las hubo en cuanto a la mortalidad relacionada con el hígado, siendo del 5 y el 13% en los tipos 3 y 4, mientras que sólo fue del 2 y el 0% en los tipos 1 y 2, respectivamente. Estos datos confirman que el curso evolutivo de la EHNA en fases tempranas (esteatosis simple o con inflamación sin lesión hepatocelular) es claramente benigno, mientras que en los casos con lesión hepatocelular o fibrosis la evolución a cirrosis en un plazo de 10 años es significativa y con repercusión en las tasas de supervivencia.

Un hecho importante a destacar de estos estudios es que no se han encontrado parámetros clínicos que permitan distinguir qué pacientes pueden evolucionar hacia formas avanzadas de enfermedad hepática, como la cirrosis, y cuáles van a tener un curso evolutivo benigno. En este sentido, estudios recientes han investigado la presencia de factores

de riesgo asociados a la aparición de fibrosis en pacientes con EHNA. Así, una edad superior a 45 años se ha demostrado como un factor claramente relacionado con cirrosis<sup>1,21,22</sup>. Esto parece reflejar que cuanto más tiempo dure la esteatosis hepática, más probabilidad de aparición de fibrosis. Este concepto tiene un notable interés a la luz de la creciente incidencia de la obesidad infantil, lo que podría indicar que la aparición de esteatosis hepática en fases tempranas de la vida podría favorecer la evolución a cirrosis en edades más jóvenes.

También se ha asociado con un mayor riesgo de fibrosis hepática un cociente aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) > de 1<sup>21,22</sup> y un cociente  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa (GGT)/ALT > de 1<sup>16</sup>. Asimismo, se ha observado que el índice de masa corporal se asocia positivamente con una mayor probabilidad de fibrosis, al igual que la presencia de diabetes mellitus tipo 2<sup>21,22</sup>. En la tabla 3 se enumeran los factores que se asocian significativamente con el riesgo de fibrosis en pacientes con EHNA.

TABLA 3

#### Factores de riesgo de fibrosis

Edad > 45 años  
Índice de masa corporal > 28 kg/m<sup>2</sup>  
GPT > 2 veces el valor normal  
GOT/GPT > 1  
GGT/GPT > 1  
Hipertrigliceridemia  
Presencia de enfermedades asociadas  
Obesidad  
Diabetes mellitus

#### Patogenia

La patogenia de la EHNA sigue siendo un tema de gran controversia y, aunque aún se reconocen algunas lagunas en su conocimiento, la teoría patogénica actualmente más aceptada es la del doble «impacto», basada en el modelo propuesto por Day y James en 1998<sup>23</sup>, que se representa gráficamente en la figura 2.

### Primer impacto

El primer «impacto» sería la acumulación de grasa o esteatosis en el interior de los hepatocitos. Dicha acumulación hepatocelular de ácidos grasos y triglicéridos se produciría por un trastorno en la homeostasis del metabolismo de las grasas que podría tener múltiples causas, pero hoy se cree que una de las causas fundamentales de este trastorno sería una alteración de la respuesta celular a la insulina, tanto del adipocito como del hepatocito<sup>5,24,25</sup>. La acumulación de grasa en los hepatocitos produciría una situación de estrés oxidativo en las células hepáticas que inicialmente sería compensado al activarse las defensas antioxidantes de la célula, pero si esta situación se prolongase los hepatocitos serían vulnerables a un segundo «impacto».

### Segundo impacto

Un exceso de radicales libres de oxígeno generado por una situación de estrés oxidativo crónico activaría la peroxidación lipídica de las membranas celulares, lo que estimularía la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) por los hepatocitos y las células de Kupffer<sup>26</sup>. Esta citocina proinflamatoria es capaz de inducir directamente la muerte celular al activar la vía de las caspasas y de generar grandes cantidades de radicales libres de oxígeno al alterar la cadena respiratoria mitocondrial<sup>27</sup>. La acción conjunta de estos efectos deletéreos –el segundo «impacto»– sobre unos hepatocitos vulnerables explicaría la aparición de fenómenos necroinflamatorios en el hígado y la consiguiente fibrosis. Este modelo patogénico, que implica directamente al TNF- $\alpha$  y se apoya sustancialmente en resultados provenientes de modelos animales, se ha visto reforzado por datos de un estudio en pacientes con EHNA en los que se han encontrado concentraciones intrahepáticas aumentadas de esta citocina proinflamatoria, fundamentalmente en los casos de EHNA con mayor índice de actividad inflamatoria y fibrótica<sup>28</sup>.

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EHNA se establece en un paciente con signos histopatológicos típicos de esteatohepatitis que no consuma habitualmente alcohol y no presente otras posibles causas de hepatopatía crónica. Por tanto, el diagnóstico diferencial de esta entidad se fundamenta en tres criterios (tabla 4):

TABLA 4

#### Criterios diagnósticos de la esteatohepatitis no alcohólica

Exclusión de un consumo excesivo de alcohol (< 20 g/día)
Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica
Lesiones histológicas típicas de esteatohepatitis

1. *Exclusión de un consumo excesivo de alcohol.* Es un criterio básico para el diagnóstico, por lo que su exclusión se debe hacer de forma rigurosa a través de un interrogatorio exhaustivo y cuidadoso al paciente y, a menudo, a los familiares y amigos. No se podrá establecer el diagnóstico de EHNA si el paciente refiere una ingesta alcohólica segura o probable de al menos 20 g al día. En ocasiones, es importante apoyarse en parámetros analíticos que pueden indicar alcoholismo activo, como el aumento del volumen corpuscular medio de los eritrocitos o concentraciones séricas elevadas de GGT, aunque esta última alteración analítica se puede encontrar hasta en el 28% de los pacientes con

EHNA asociada a la obesidad<sup>2,3</sup>. Actualmente el parámetro analítico de mayor sensibilidad y especificidad como marcador de alcoholismo crónico es el cociente transferrina desalilada/transferrina total cuando es mayor de 0,013<sup>3</sup>. En casos de difícil comunicación con el paciente y su entorno, será necesaria la determinación de alcoholemia o alcoholuria.

2. *Exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica.* Se deberán realizar todos los estudios necesarios para excluir otras causas de hepatopatía crónica como las víricas (virus de la hepatitis B y C), autoinmunitarias (hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) metabólicas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y porfirias) y tóxicas (hierbas medicinales, fármacos, etc.).

3. *Lesiones histológicas típicas de esteatohepatitis.* Dado que el término esteatohepatitis se refiere a un concepto puramente histopatológico, el diagnóstico de certeza de EHNA sólo se puede realizar tras la demostración por biopsia hepática de las lesiones características<sup>1</sup>:

- Depósito de grasa en el citoplasma de un número variable de células hepáticas (esteatosis), típicamente macrovesicular, aunque puede ser microvesicular.

- Focos lobulillares de degeneración-necrosis hepatocelular e inflamación, en general localizados en la zona centrolobulillar –aunque también se pueden apreciar en áreas portales y periportales–, en los que predominan la degeneración balonizante y el infiltrado mixto de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos T. Se pueden observar cuerpos hialinos de Mallory en el citoplasma de los hepatocitos degenerados. La degeneración glucogénica del núcleo de los hepatocitos o vacuolización nuclear es una lesión frecuentemente observada en la EHNA, aunque no patognomónica.

- Fibrosis de intensidad variable que puede ser perisinusoidal, centrolobulillar o septal.

### Tratamiento

Actualmente no existen ensayos clínicos publicados que hayan evaluado alguna acción farmacológica específica para el tratamiento de la EHNA. Sin embargo, dada su posible evolución progresiva y silente hacia una cirrosis, parece razonable controlar los factores etiológicos que se asocian con más frecuencia a la EHNA.

#### Actuaciones sobre los factores etiológicos asociados a la esteatohepatitis no alcohólica

1. *Tratamiento de la obesidad.* En los pacientes obesos se deberá conseguir una reducción de peso progresiva y equilibrada, mediante una dieta hipocalórica con una baja proporción en hidratos de carbono y grasas, así como con suplementos ajustados de proteínas, vitaminas y minerales, acompañándose además de un ejercicio físico programado. El efecto beneficioso perdura a largo plazo si la pérdida de peso es mantenida; se ha apuntado incluso que la reducción gradual de peso mejora la histología hepática incluyendo la fibrosis<sup>29</sup>. En cualquier caso, no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que prueben este potencial efecto beneficioso del tratamiento contra la obesidad.

2. *Evitar el ayuno.* El ayuno aumenta el flujo de ácidos grasos desde la periferia al hígado e inhibe la síntesis de lipoproteínas, con lo que empeora la EHNA.

3. *Tratamiento de la diabetes mellitus.* Control de la glucemia con dieta, insulina o antidiabéticos orales. En este último grupo, estarían especialmente indicados los antidiabéticos,



como las biaguanidas y las tiazolidindionas, que mejoren la resistencia periférica a la acción de la insulina que habitualmente presentan estos pacientes. En un reciente estudio no controlado<sup>30</sup> en el que se trató con metformina a 20 pacientes con EHNA, se evidenció una mejoría bioquímica, pero no se aportaron datos sobre la evolución histológica, por lo que el posible efecto beneficioso de esta biaguanida sigue estando aún por dilucidar. Las tiazolidindionas son unos fármacos que actúan a través de la activación de una proteína nuclear denominada PPAR- $\gamma$  y mejoran la resistencia hística a la insulina. En un ensayo piloto reciente se ha podido comprobar que la troglitazona normalizó las concentraciones séricas de transaminasas en nueve de los 10 pacientes con EHNA tratados durante 6 meses<sup>31</sup>, además de mejorar el índice de actividad histológica en cinco de los 7 pacientes con seguimiento histológico. Estos esperanzadores resultados, sin embargo, no han podido ser confirmados en posteriores estudios, ya que se han comunicado varios casos de hepatotoxicidad que han hecho que este fármaco quede relegado por la rosiglitazona, con el mismo mecanismo de acción que la troglitazona, pero sin presentar los efectos adversos de toxicidad hepática. En el último congreso de la Sociedad Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, que se celebró en Boston, se presentaron algunas comunicaciones que hablaban de un potencial efecto beneficioso de la rosiglitazona, pero aún debemos esperar a que estos datos puedan ser evaluados por la comunidad científica antes de establecer su probable efecto beneficioso en el tratamiento de estos pacientes.

4. Tratamiento de la EHNA asociada a dislipemia. La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuentemente asociada a esta enfermedad<sup>6</sup>, por lo que se han utilizado fármacos como el clofibrato y el gemfibrozilo para el tratamiento de esta hepatopatía<sup>32,33</sup>. Los escasos datos disponibles provenientes de ensayos no controlados no permiten establecer su utilidad para el tratamiento de la EHNA. Asimismo, basándonos en los conocimientos patogénicos actuales, no existe base científica para recomendar el uso de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, como la simvastatina o la atorvastatina, entre otros. Actualmente, no obstante, se están llevando a cabo en EE.UU. dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que se analiza el efecto de estos fármacos en pacientes con EHNA.

5. Tratamiento de la EHNA asociada a toxicidad por fármacos. La única medida terapéutica ensayada ha sido suspender la administración del fármaco y, pese a ello, en algunos casos la EHNA persiste.

6. Evitar la exposición a hepatotóxicos ambientales.

7. Tratamiento de la EHNA asociada a nutrición parenteral. Se deberá reducir el aporte de glucosa sustituyéndola por lípidos. La glucosa estimula la secreción de insulina y, por tanto, inhibe la oxidación de ácidos grasos, cuya concentración aumentaría en el hígado.

8. Tratamiento de la EHNA asociada a cirugía intestinal derivativa. La reconstrucción del tránsito intestinal puede interrumpir el curso de las lesiones hepáticas, pero esto no siempre ocurre. Se ha comprobado que el metronidazol puede prevenir la aparición de esteatohepatitis en algunos pacientes, posiblemente al disminuir la absorción de toxinas secundarias al sobrecrecimiento bacteriano que tiene lugar en el asa excluida.

9. Finalmente, cuando la EHNA ha evolucionado a cirrosis con hipertensión portal e insuficiencia hepática, está indica-

do el trasplante hepático. Sin embargo, se ha constatado la aparición de recidiva de la EHNA en el hígado trasplantado. Además, se suele contraindicar para el trasplante la utilización de un hígado con marcada esteatosis, por la elevada incidencia de disfunción del injerto.

#### *Otras medidas farmacológicas*

– Ácido ursodesoxicólico (AUDC). Se ha ensayado el AUDC en el tratamiento de la EHNA basándose en su acción citoprotectora sobre los hepatocitos. Dos pequeños estudios han demostrado una mejoría bioquímica pero no histológica<sup>32,34</sup>. No obstante, se necesitan estudios aleatorizados y controlados para determinar el beneficio del tratamiento con AUDC en los pacientes con EHNA. La dosis a utilizar sería de 10-15 mg/kg/día y la duración dependerá de la evolución del paciente.

– S-adenosil-L-metionina (SAME). Es una sustancia biológica sintetizada en el organismo, en particular en el hepatocito a partir de ATP y L-metionina. La SAME es una molécula que interviene en muchas reacciones celulares en el hígado, sobre todo de transmetilación y transulfuración, así como en la síntesis proteica y en la homeostasis lipídica. Parece que la SAME tiene un efecto antiesteatósico y puede ser beneficiosa como tratamiento de la EHNA. Diversas investigaciones en animales y humanos han demostrado que la SAME es capaz de disminuir los depósitos intrahepáticos de lípidos. Este fármaco suele ser bien tolerado por los pacientes, con muy pocos efectos adversos significativos. La SAME ha demostrado tener un efecto beneficioso desde el punto de vista clínico, bioquímico, histológico y ecográfico sobre la esteatosis hepática asociada al abuso de alcohol utilizando dosis bajas (600 mg/día por vía oral o 50-100 mg/día por vía intramuscular) durante un corto período de tratamiento (1 o 2 meses). El problema es que no se dispone en nuestro país de la forma oral del fármaco, con lo cual su indicación terapéutica comporta su administración por vía parenteral, con la consiguiente molestia para el paciente en tratamientos prolongados. No existen datos publicados sobre su eficacia en el tratamiento de los pacientes con EHNA.

– Betaína. Es una sustancia precursora de la SAME que ha sido evaluada recientemente por un grupo de investigadores de la Clínica Mayo en un pequeño ensayo clínico piloto<sup>35</sup>. Se trató a 10 pacientes con EHNA durante 12 meses con betaína en solución acuosa por vía oral a una dosis de 10 g cada 12 h. De los 7 pacientes que terminaron el tratamiento, tres normalizaron la ALT y en otros tres disminuyó un 50%; con todo, lo más interesante fue que en estos 6 pacientes se evidenció una clara mejoría del grado y del estadio de la EHNA. En un ensayo clínico más amplio, aleatorizado y controlado con placebo, se comprobó en el grupo de pacientes tratados con betaína durante 8 semanas una mejoría del grado de esteatosis<sup>36</sup>. Estos prometedores datos, no obstante, deberán ser confirmados en posteriores estudios que incluyan en su diseño un mayor número de pacientes con EHNA y un período de tratamiento más prolongado.

– Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol). Un estudio *ex vivo* en el que se utilizó leucocitos humanos indica que el  $\alpha$ -tocoferol podría mejorar la EHNA mediante la inhibición de la producción leucocitaria de citocinas y anión superóxido<sup>37</sup>. Por otro lado, en modelos animales se ha demostrado que el  $\alpha$ -tocoferol inhibe la expresión intrahepática de TGF- $\beta$  implicado en la fibrogénesis, mejorando la bioquímica hepática y también la histología<sup>38</sup>. En un reciente ensayo clínico piloto en pacientes adultos con EHNA tratados con vitamina E a dosis de 300 mg/día, se evidenció una disminución de las concen-

traciones séricas de TGF- $\beta$ , así como una mejoría de la inflamación y de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes<sup>39</sup>. En otro estudio aún no publicado pero sí comunicado en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología<sup>40</sup>, en el que se analizó a 42 pacientes con EHNA a los que se les administró vitamina E (1.000 UI/día) más vitamina C (1 g/día) de manera aleatoria y controlada con un grupo placebo, se demostró un pequeño pero significativo descenso del estadio fibrótico en el grupo de pacientes tratados con la combinación de vitaminas. La ausencia de efectos secundarios de este tratamiento hace que se considere muy prometedor, pero aún debe demostrar su eficacia en ensayos clínicos con un mayor número de pacientes.

### Pronóstico

La evolución clínica y la progresión histológica de la EHNA pueden ser muy variables y desgraciadamente no existe un determinado parámetro clínico, analítico o histológico que se haya demostrado con valor pronóstico evolutivo. Así, se sabe que factores como el estado clínico del paciente, la intensidad, duración y persistencia de la condición etiológica subyacente y la aparición de fallo hepático u otras complicaciones funcionales desempeñan un papel importante en la evolución de la EHNA. En cualquier caso, son el grado y el estadio histológico de la enfermedad hepática los parámetros que mejor predicen el riesgo evolutivo y la mortalidad de la EHNA.

La biopsia hepática, además de ser imprescindible para el diagnóstico de la EHNA, aporta información clave para establecer el pronóstico evolutivo y, por tanto, para indicar el tratamiento adecuado.

*¿Cuál es el momento indicado para la realización de una biopsia hepática a un paciente con sospecha de esteatohepatitis no alcohólica?*

A modo de concepto de aplicación general, la biopsia hepática se debe realizar cuando la información esperada sea decisiva a la hora de establecer un pronóstico evolutivo e indicar una determinada estrategia terapéutica. La esteatosis hepática simple es una entidad habitualmente de curso benigno, por lo que para el diagnóstico de esta entidad bastaría la evidencia clínica y ecográfica. Sin embargo, se ha comprobado que la EHNA es una entidad potencialmente progresiva, y recientemente se ha observado que es una causa muy importante de cirrosis criptogénica y, por tanto, subsidiaria de trasplante hepático. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que existe una serie de factores que aumentan el riesgo de evolución de la EHNA hacia formas más avanzadas, incluyendo la aparición de cirrosis. Entre estos factores se han identificado la edad (mayor 45 años), un índice de masa corporal alto (superior a 28 kg/m<sup>2</sup>), un cociente GGT/ALT superior a 1 y la coexistencia de al menos dos causas de EHNA, como la diabetes mellitus y la dislipemia. Por tanto, parece razonable recomendar que la biopsia hepática se realice en los pacientes con sospecha de EHNA que presenten los factores de riesgo mencionados, ya que probablemente serán éstos los que puedan obtener un mayor beneficio terapéutico de la información aportada por la biopsia hepática.

### Conclusión

Hoy parece claro que la EHNA es una enfermedad hepática potencialmente progresiva, que puede evolucionar a cirrosis

y ser subsidiaria de trasplante hepático. No obstante, aún existen numerosos puntos oscuros en su historia natural, por lo que se debe llegar a un consenso internacional sobre los criterios mínimos imprescindibles para establecer el diagnóstico histológico de las diversas formas de presentación de la EHNA, ya que sólo así se podrán obtener datos homogéneos en grandes poblaciones de pacientes sobre el curso evolutivo de cada una de sus formas histológicas. Además, éste sería el paso más decisivo para la optimización del abordaje clínico de estos pacientes, así como para diseñar nuevas estrategias terapéuticas para aquellas formas anatomoclínicas con mayor probabilidad de progresión a cirrosis.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc 1980;55:434-8.
- Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:398-403.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non-alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:137-45.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990;12:1106-10.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. Hepatology 2002;35:367-72.
- Ytter YF, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis 2001;21:17-26.
- Farrell GC. Steatohepatitis. En: Farrell GC, editor. Drug induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995; p. 431-8.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol 1999;94:3010-4.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. Hum Pathol 1989;20:594-8.
- Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995;22:1714-9.
- James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. J Hepatol 1998;29:495-501.
- Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990;11:74-80.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-9.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29:664-9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000;32:689-92.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono O, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. J Hepatol 2000;33:716-24.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91-100.
- Fernández-Bermejo M, García-Monzón C. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2002;122:840-2.
- Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;118:1413-9.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-62.
- Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000;118:1117-23.
- Day CP, James OLW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterology 1998;114:842-5.
- Sanyal AJ, Campbell-Sangert C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001;120:1183-92.

25. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373-9.
26. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
27. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
28. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of TNF  $\alpha$  and TNF receptors, p55 and p75, in non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:1158-63.
29. Eriksson S, Eriksson KF. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220:83-8.
30. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
31. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Shepard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
32. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycolic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
33. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
34. Ceriani R, Brunati S, Morini L, Ballare M, Massari M, Orlandi A, et al. Effect of ursodeoxycolic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 1998;28:386A.
35. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgenson RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
36. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in nonalcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000;50:722-7.
37. Van Tits LJ, Demucker DN, De Graaff J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoof AF. Alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes *ex vivo* in both normolipemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr* 2000;71:458-64.
38. Parola M, Muraca R, Dianzani U, Barrera G, Leonarduzzi G, Bendinelli P, et al. Vitamin E dietary supplementation inhibits tissue growth factor beta gene expression in the rat liver. *FEBS Lett* 1992;308:267-70.
39. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
40. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Lang KA, Scheuller S. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2002;122:A669.