



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Estrategias de mejora del tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa

J. Altamirano, J. Caballería y R. Bataller*

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, España

Concepto y epidemiología

La esteatosis o acúmulo de grasa en los hepatocitos es la enfermedad crónica más común del hígado. Las 2 causas más frecuentes son el consumo abusivo de alcohol y la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*)^{1,2}. Ambas causas producen cambios histológicos similares, como la esteatosis, el daño hepatocelular, la infiltración por polimorfonucleares y la fibrosis. Sin embargo, el curso clínico de ambas entidades es muy diferente. Mientras la hepatopatía alcohólica progresa frecuentemente a formas de hepatopatías avanzadas, como la cirrosis, la gran mayoría de pacientes con NAFLD no progresa a fibrosis avanzada. Por ello, aunque ambas enfermedades comparten aspectos patogénicos e histológicos comunes, deben considerarse como 2 entidades diferentes desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. Es importante destacar que hay numerosos pacientes con síndrome metabólico y consumo abusivo de alcohol, por lo que ambas causas pueden potenciarse como agentes etiológicos del hígado graso.

Según la Organización Mundial de la Salud, el consumo abusivo de alcohol es responsable del 4% de la mortalidad en el mundo³. En la Comunidad Europea, la hepatopatía alcohólica es la causa más importante de muerte entre los pacientes con consumo abusivo de alcohol (28%), por delante de los accidentes (26%) y el desarrollo de cáncer (23%). En la mayoría de países europeos, la hepatopatía alcohólica es la causa de casi la mitad de los casos de cirrosis hepática, que es la quinta causa de mortalidad. En estos pacientes, puede desarrollarse episodios severos de exacerbación del daño hepatocelular denominados hepatitis alcohólica.

Esta condición, que en muchas ocasiones se produce en pacientes con cirrosis subyacente, conlleva una gran mortalidad. Además, el consumo de alcohol tiene un impacto negativo en la evolución de otros tipos de hepatopatías como la hepatitis C, la NAFLD y la hemocromatosis. A pesar de su importancia como causa de enfermedad avanzada de hígado, hay pocos avances en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica. Ello se debe a varios factores, como el escaso interés de las compañías farmacéuticas, la falta de un modelo de hepatopatía alcohólica en roedores y las dificultades de realizar ensayos clínicos en este tipo de pacientes. Debido a los importantes avances en la prevención y tratamiento de las hepatopatías virales, es probable que la importancia relativa de la hepatopatía alcohólica como causa de cirrosis aumente en las próximas décadas, por lo que deberían realizarse mayores esfuerzos en identificar nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos para estos pacientes.

La NAFLD es la enfermedad crónica más frecuente del hígado y la causa principal de elevación de las transaminasas en la población adulta en España. La NAFLD comprende desde el desarrollo de esteatosis simple, como la aparición de inflamación y daño celular (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*), fibrosis progresiva, cirrosis establecida y carcinoma hepatocelular⁴. Es importante indicar que mientras la esteatosis simple no suele progresar a formas más avanzadas, la presencia de NASH puede progresar a fibrosis avanzada y cirrosis en alrededor del 5% de pacientes. La prevalencia de NAFLD es muy alta, y su incidencia ha aumentado recientemente en la mayoría de países debido a la epidemia de obesidad. En Estados Unidos se considera que hay más de 35 millones de personas con NAFLD y casi 8 millones con NASH. Un estudio reciente en centros de salud primarios de Barcelona, mostró que más de un 20% de adultos presenta algún grado de NAFLD. En dicho estudio, se demostró que ser varón, presencia de resistencia a la insulina,

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: bataller@clinic.ub.es (R. Bataller).

síndrome metabólico y valores aumentados de ALT eran factores predictivos de la presencia de acúmulo de grasa en el hígado. A pesar de su importancia como causa de hepatopatía, no hay un tratamiento aceptado para los pacientes con NAFLD. La heterogeneidad de los pacientes, la poca expresividad clínica y la falta de ensayos clínicos controlados a larga escala son factores que dificultan el desarrollo de terapias basadas en la evidencia. Además, todavía no hay un método no invasivo que permita estimar con precisión las formas más severas de la enfermedad, como el desarrollo de NASH y/o de fibrosis progresiva. La necesidad de realizar una biopsia hepática para establecer la severidad de la enfermedad y comprobar la eficacia del tratamiento dificulta, sin duda, la realización de ensayos clínicos. Por último, es importante enfatizar que la causa de muerte de la mayoría de pacientes con NAFLD no es la cirrosis hepática sino los episodios cardiovasculares. De hecho, el desarrollo de NASH aumenta considerablemente la incidencia de diabetes y de complicaciones cardiovasculares⁵. Esta asociación, que había recibido escasa atención hasta hace unos años, es de una gran relevancia clínica, pues la presencia de NAFLD forma en realidad parte del espectro del síndrome metabólico, influyendo en la severidad del mismo y en su curso clínico. El tratamiento precoz de la NAFLD podría pues impactar favorablemente la historia natural de los pacientes con síndrome metabólico, disminuyendo la mortalidad asociada a los episodios cardiovasculares, que es la principal causa de muerte en España.

Bases patogénicas del tratamiento

La patogenia de la enfermedad hepática por depósito de grasa depende de la causa. En ambos casos (hepatopatía alcohólica y NAFLD) hay factores genéticos y ambientales implicados. Debido a que ambas causas producen similares cambios histológicos, parece lógico que compartan algunos aspectos patogénicos. Por ejemplo, en ambas condiciones hay estrés oxidativo en el hígado, infiltración de polimorfonucleares, apoptosis hepatocitaria y un aumento de la permeabilidad intestinal que conduce a un incremento de los valores séricos de lipopolisacárido, un potente estimulador de la inflamación hepática. Sin embargo, el hecho de que la hepatopatía alcohólica progrese mucho más frecuentemente a enfermedad hepática avanzada con fibrosis severa sugiere que hay mecanismos patogénicos específicos de cada enfermedad.

Hepatopatía alcohólica

La hepatopatía alcohólica es consecuencia de la interacción entre factores conductuales, ambientales y genéticos⁶. Aunque hay una correlación entre la cantidad de alcohol consumida y el grado de daño hepático, es bien sabido que existe una gran variabilidad individual. Ante una ingesta similar de alcohol, algunos pacientes sólo desarrollan esteatosis y una mínima fibrosis, mientras que otros desarrollan una cirrosis hepática. Variaciones en genes que codifican enzimas que metabolizan el alcohol (alcohol deshidrogenasa, acetaldehído deshidrogenasa y citocromo p450IIE1), mediadores inflamatorios (TNF α , interleucina [IL]-1 β e IL-

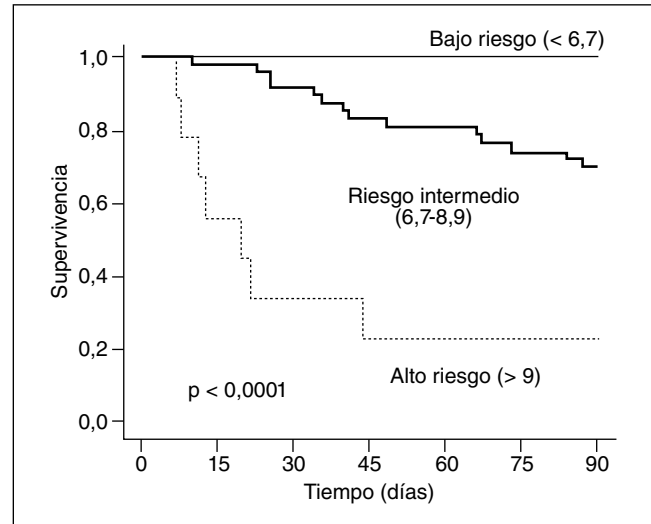


Figura 1 Estratificación pronóstica de pacientes con hepatitis alcohólica mediante la utilización del índice ABIC. Dicho índice se calcula: (edad \times 0,1) + (bilirrubina sérica \times 0,08) + (creatinina sérica \times 0,3) + (cociente internacional normalizado [INR] \times 0,8)

10), receptor del lipopolisacárido o enzimas antioxidantes influyen en la progresión de la fibrosis hepática en individuos alcohólicos. La patogenia del daño hepático producido por el alcohol se ha estudiado fundamentalmente en roedores⁷. Diversos modelos de hepatopatía alcohólica (Tsukamoto-French y dieta DeCarli-Lieber) han demostrado diversos mecanismos moleculares, que incluyen la sensibilización de los hepatocitos a la muerte celular producida por el TNF α , el daño mitocondrial, la señalización del lipopolisacárido por los TLR localizados en las células de Kupffer con la producción de citocinas inflamatorias, así como la activación de las células estrelladas por la acción directa del acetaldehído. La consecuencia de estos episodios es el desarrollo de apoptosis hepatocelular, la inflamación y la fibrosis progresiva. Se desconoce si estos mecanismos también son responsables de la hepatopatía alcohólica en humanos, pues hay pocos estudios traslacionales en muestras procedentes de pacientes. Resultados recientes sugieren que algunos mecanismos descritos en roedores no juegan un papel crucial en los humanos. Así, los hígados de pacientes con hepatitis alcohólica presentan un gran aumento de quimiocinas atrayentes de polimorfonucleares (IL-8, Gro- α), pero no de TNF α ⁸. Estos resultados tienen implicaciones terapéuticas y podrían explicar por qué los tratamientos encaminados a bloquear el TNF α no son efectivos en estos pacientes.

Enfermedad por depósito de grasa no alcohólica

La patogenia de la NAFLD no es bien conocida y en la actualidad es objeto de una intensa investigación⁹. La obesidad, la dislipemia y la diabetes tipo 2 son los factores etiológicos más frecuentes. Hoy se sabe que el curso de la NASH no es tan benigno como se creía, pues un tercio de pacientes presenta fibrosis hepática y un 10% de

sarrolla cirrosis. Diversos polimorfismos de genes implicados en el metabolismo lipídico y en la resistencia a la insulina se han involucrado en la susceptibilidad de desarrollar dislipemia y NASH⁶. Los factores genéticos que influyen en el desarrollo de fibrosis son menos conocidos. Algunos estudios sugieren que los heterocigotos C282Y del HFE son más propensos a presentar fibrosis severa. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación. La patogenia del acúmulo de grasa (triglicéridos y, en menor medida, colesterol) en los hepatocitos no es bien conocida, aunque se sabe que hay factores ambientales y genéticos. Con relación a los primeros, una dieta hipercalórica rica en grasas es sin duda el factor más importante. El sobrepeso y la obesidad están presentes en la mayoría de pacientes con NASH. El exceso de ácidos grasos libres liberados por lipólisis es captado por los hepatocitos, que generan triglicéridos. Asimismo, hay una generación endógena de triglicéridos en los hepatocitos. El acúmulo de dichos triglicéridos en los hepatocitos se debe a un aumento de su síntesis, aunque también hay una disminución de su excreción en forma de lipoproteínas de muy baja densidad. La inflamación hepática en el NASH, fundamentalmente constituida por polimorfonucleares, se debe a varias causas. Por una parte, hay una secreción de adipocinas proinflamatorias por medio de la grasa visceral (leptina, IL-6, resistina, etc.), que también son sintetizadas localmente en el hígado graso. Asimismo, el acúmulo de grasa en los hepatocitos estimula señales intracelulares inflamatorias, como el NF- κ B y la JNK, que contribuyen a la secreción de citocinas como el TNF α y la IL-8, que atraerán a células inflamatorias. Un hecho patogénico relevante es que dichos mecanismos intracelulares tienen una acción inhibitoria con la señalización de la insulina en los hepatocitos. Es decir, que la esteatosis y la inflamación hepática son causa de resistencia a la insulina. El daño de los hepatocitos, que se observa como balonamiento y/o presencia de cuerpos de Mallory en la biopsia, se debe a varias causas. Por una parte, hay un marcado estrés oxidativo que sensibiliza los hepatocitos a las acciones nocivas de los factores promueve, resultando en apoptosis celular. Por otra parte, hay disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico, que programan los hepatocitos hacia su muerte prematura. Por último, hay un aumento de los valores circulantes de LPS, que actúan en las células hepáticas a través de los *toll-like receptors* estimulando la inflamación y muerte celulares.

Diversos factores contribuyen al desarrollo de fibrosis progresiva en los pacientes con NASH¹⁰. Los hepatocitos esteatósicos secretan radicales libres y citocinas que activan las células no parenquimatosas, como las células de Kupffer, las endoteliales (favoreciendo la disfunción endotelial) y las células estrelladas. La activación de estas últimas en miofibroblastos aumenta considerablemente la síntesis de colágeno, que se deposita progresivamente en el parénquima. Entre los factores con fibrosis, una minoría progresa a cirrosis establecida. Hay factores ambientales (consumo abusivo de alcohol, tabaco, etc.) y genéticos (polimorfismos de genes involucrados en la fibrogénesis), que determinan la diferente susceptibilidad individual a progresar a cirrosis.

Estrategias terapéuticas actuales

Hepatopatía alcohólica

Hay varios escenarios a considerar en estos pacientes¹¹. Por una parte, pacientes con hepatopatía de origen alcohólico no descompensada. Por otra parte, pacientes con un episodio de hepatitis alcohólica que puede ocurrir sobre un hígado cirrótico y que conlleva una elevada mortalidad. Y, por último, pacientes con hepatopatía alcohólica descompensada que requieren un trasplante hepático. El pilar fundamental del tratamiento para todas las formas de hepatopatía alcohólica es la abstinencia. Aunque la mayoría de estudios son retrospectivos, hay evidencias de que la probabilidad de sobrevida a largo plazo es significativamente mayor en los pacientes que se abstienen del alcohol¹². Además, se ha observado una mejoría significativa de la presión portal y de la probabilidad de presentar descompensaciones en pacientes con cirrosis avanzada que abandonan su hábito alcohólico. Asimismo, la disminución de la ingesta, aun sin alcanzar la abstinencia, también atenúa la progresión de la hepatopatía alcohólica¹³. Por tanto, conseguir la abstinencia es un objetivo prioritario en el manejo de pacientes con hepatopatía alcohólica. Dicho objetivo requiere la intervención de psiquiatras y psicólogos expertos en este tipo de pacientes, así como la posibilidad de instaurar un tratamiento farmacológico. Fármacos como el disulfiram, el acamprostat, la naltrexona y el baclofen han mostrado utilidad en conseguir y mantener la abstinencia en pacientes con alcoholismo crónico^{14,15}. Sin embargo, su uso en pacientes con hepatopatía avanzada puede ser peligroso debido a efectos secundarios o, como ocurre con el disulfiram, por su posible hepatotoxicidad. Se requieren estudios controlados con pacientes hepatópatas moderados-severos para establecer la seguridad de estos fármacos.

Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan, frecuentemente, un pobre estado nutricional secundario a malabsorción intestinal, hipercatabolismo e hiporexia¹⁶. En algunos trabajos, el estatus nutricional se ha relacionado con la sobrevida. Sin embargo, el soporte nutricional como monoterapia no es suficiente para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Hay poca información acerca del efecto beneficioso del soporte dietético, aunque es aceptado que la administración de complejo B evita la aparición de sintomatología neurológica. La alimentación enteral con sonda nasogástrica es la modalidad más aceptada en pacientes con hepatitis alcohólica y signos de desnutrición.

Hay pocos estudios que evalúen la utilidad de fármacos en la hepatopatía alcohólica moderada. Ello se debe a que estos pacientes, por lo general, no acuden al facultativo, y cuando lo hacen no suelen ser remitidos a hospitales terciarios. Además, los ensayos clínicos con estos pacientes son complejos debido a la pobre adherencia al tratamiento y al hecho de que el factor más importante en la evolución es el consumo de alcohol que, por lo general, disminuye en enfermos que participan en estudios clínicos. Hay una mayor información acerca de la utilidad de fármacos en la cirrosis de origen alcohólico. No hay tratamientos que aumenten la sobrevida en más de un estudio, por lo que no existe una terapia aceptada para estos enfermos^{17,18}. Estudios iniciales mostraron que el propiluracilo o la colchicina aumentaban

la supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica, aunque estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores^{19,20}. Además, en el estudio que incluyó un mayor número de pacientes, la fosfatidilcolina indujo algunos cambios bioquímicos favorables, pero no modificó la supervivencia²¹. Finalmente, fármacos antioxidantes como el SAMe o la vitamina E se han mostrado beneficiosos en estudios aislados, pero hace falta nuevos estudios prospectivos para establecer su indicación en estos pacientes^{22,23}.

El tratamiento de la hepatitis alcohólica, en especial de sus formas severas, es uno de los grandes retos de la hepatología moderna²⁴. El primer paso en estos enfermos es establecer el pronóstico. Un estudio reciente español ha desarrollado el índice ABIC, que incluye variables obtenidas al ingreso como la edad, la bilirrubina, el cociente internacional normalizado (INR) y la creatinina²⁵. Por medio de este índice se pueden estratificar de una manera precisa a 3 grupos de riesgo respecto a la mortalidad a los 3 meses: riesgo bajo (ABIC < 6,71), riesgo intermedio (ABIC, 6,1-8,99) y riesgo alto (ABIC > 9), que cursan con una mortalidad del 0, el 27 y el 82%, respectivamente (fig. 1). Los enfermos con un riesgo intermedio son los que pueden beneficiarse de forma más clara de tratamientos farmacológicos. En la actualidad, el tratamiento con prednisona (40 mg/día durante 4 semanas) es el más aceptado²⁶. Sin embargo, un porcentaje de pacientes no presenta respuesta, algo que puede detectarse a la semana utilizando el índice de Lille, que valora la falta de disminución de los valores de bilirrubina²⁷. En estos pacientes, el cambio del tratamiento a pentoxifilina se ha mostrado inefectivo, siendo la mortalidad muy alta. Hay centros que de inicio pautan pentoxifilina a pacientes con infecciones activas en el momento del diagnóstico, debido a la posible inmunosupresión inducida por los corticoides. Aunque parece una medida razonable, se requieren estudios controlados que confirmen la utilidad de la pentoxifilina y que identifiquen mejor a los pacientes en los que los corticoides están contraindicados²⁸. Tampoco hay evidencia de que la administración conjunta de corticoides y pentoxifilina tenga efectos aditivos. Además de estas consideraciones farmacológicas, hay 3 aspectos clínicos que merecen discusión. Por una parte, las infecciones bacterianas graves son una causa muy importante de mortalidad en estos pacientes²⁹. Por tanto, debe controlarse muy estrechamente la aparición de dichas infecciones y tratarlas precozmente. Se requiere estudios que evalúen si la antibióticoterapia profiláctica en pacientes con formas severas mejora la sobrevida. En segundo lugar, la aparición de insuficiencia renal, en particular el síndrome hepatorenal, condiciona el pronóstico de estos pacientes²⁵. Por tanto, se recomienda evitar la depleción intravascular monitorizando la presión venosa central en enfermos graves. No hay estudios que demuestren si, en ausencia de infección, la administración de albúmina tiene efectos beneficiosos en estos pacientes. Por último, es muy posible que enfermos con hepatitis alcohólica severa tengan insuficiencia suprarrenal asociada. Se requieren estudios que investiguen este importante aspecto clínico, que tiene implicaciones terapéuticas. Recientemente, se ha sugerido que en enfermos con mala evolución, mediante la selección cuidadosa por medio de un equipo multidisciplinar incluyendo psiquiatras, es posible la realización de un trasplante hepático, con escasa

recidiva del alcoholismo y una clara ventaja sobre la supervivencia³⁰. Obviamente, se requieren estudios controlados para establecer esta controvertida indicación de trasplante hepático. Por último, destacar que los estudios que han investigado la utilidad de fármacos que bloquean el TNF α , como el infliximab, han dado resultados negativos, debido a un aumento en el desarrollo de infecciones graves.

El tratamiento de elección para los enfermos con hepatopatía alcohólica descompensada es el trasplante hepático. En la mayoría de centros, se requiere un período de abstinencia de al menos 6 meses para que un enfermo sea incluido en una lista de espera³¹. Además, se requiere un peritaje psiquiátrico positivo y la ausencia de otras conductas adictivas y de consumo de drogas. Recientemente, los criterios de evaluación y selección de estos pacientes han sido revisados en nuestro centro³². Hay que destacar que, en ocasiones, la abstinencia alcohólica prolongada se asocia a una mejoría de la función hepática, por lo que en ocasiones ha de replantearse la indicación de trasplante en los enfermos en lista de espera. En los pacientes trasplantados, la recidiva del alcoholismo es baja e impacta negativamente la sobrevida³³. Se recomienda un seguimiento psicológico en los pacientes con alcoholismo más severo. Hay que destacar que en los enfermos abstinentes la función del injerto suele ser excelente, y que la causa más importante de mortalidad son los episodios cardiovasculares y el cáncer, en especial de la esfera orofaríngea y de pulmón³⁴. Por ello, se recomienda que los hepatólogos establezcan medidas activas para evitar el sobrepeso y el tabaquismo, condiciones muy frecuentes en estos pacientes.

Enfermedad por depósito de grasa no alcohólica

El tratamiento de la NAFLD no está bien establecido. No hay consenso acerca de si se debe tratar enfermos con esteatosis simple y si es suficiente con los cambios en el estilo de vida³⁵. Asimismo, no hay una clasificación clínica de los pacientes respecto al tipo de presentación, y si la NAFLD debida a diversas causas debe ser tratada de manera diferente. A pesar de la falta de evidencia científica en muchos de estos puntos, hay ciertas recomendaciones generales para el manejo de enfermos con EHNA³⁶.

El primer paso en el acercamiento terapéutico en un paciente con NAFLD es identificar y tratar las enfermedades o condiciones asociadas. Estas condiciones incluyen el sobrepeso/obesidad, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial. Dicho objetivo puede lograrse mediante cambios en el estilo de vida o mediante fármacos. La gran mayoría de enfermos con NAFLD tiene sobrepeso y/u obesidad. Por ello, el primer escalón terapéutico en estos pacientes consiste en establecer una dieta hipocalórica y un programa de ejercicio aeróbico³⁷. Para ello, se recomienda remitir al paciente a un dietista que instaure y controle un programa específico personalizado. Diversos estudios con la combinación de dieta hipocalórica y ejercicio han demostrado que cuando son seguidos por el paciente se observa mejoría analítica e incluso histológica³⁸. Además, estudios recientes demuestran que el ejercicio aeróbico, aun en la ausencia de una dieta acompañante, es por sí mismo capaz de mejorar diversos parámetros de pacientes con NAFLD, como la resistencia a la insulina³⁹. Aunque hacen falta más

estudios prospectivos con un seguimiento largo, es evidente que este primer escalón terapéutico está indicado para todos los enfermos con NAFLD, en especial los que se acompañan de sobrepeso u obesidad. Desgraciadamente, muchos pacientes no consiguen modificar su estilo de vida tras 6 meses de seguimiento, por lo que es necesario iniciar tratamiento farmacológico. El uso de fármacos que inhiban la absorción de grasas, como el orlistat, podría ser de utilidad, pero hay poca evidencia científica en pacientes con NASH⁴⁰. El tratamiento más agresivo con cirugía bariátrica podría estar indicado en enfermos con obesidad mórbida, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular aumentado. No hay consenso acerca de si presentar una NAFLD severa es, por sí misma, una indicación para esta cirugía. Lo que sí está demostrado es que numerosos pacientes sometidos a cirugía bariátrica presentan estadios avanzados de NAFLD e incluso cirrosis, y que la pérdida de peso se asocia con una mejoría histológica en la mayoría de casos^{41,42}. Los pacientes que presenten criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 y que no hayan respondido a un período de 6 meses con cambios del estilo de vida deben recibir tratamiento farmacológico y un estrecho control metabólico. Se recomienda el uso de fármacos sensibilizadores de la insulina (p. ej., metformina o glitazonas) y, en caso de que sea necesario, insulina⁴³⁻⁴⁵. Los pacientes con dislipemia también deben ser tratados con fármacos si fracasa la dieta hipocalórica. En los casos con hipertrigliceridemia, que es la alteración más común en estos pacientes, se recomienda fibratos como el gemfibrocilo, o bien estatinas como la atorvastatina o la simvastatina⁴⁶. En el caso de hipercolesterolemia, se recomienda el uso de estatinas o bien de probucol. En pacientes con hipertensión arterial asociada se recomienda el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina, si no hay contraindicaciones⁴⁷. Es importante destacar que fármacos como las glitazonas o la estatinas, además de su efecto sobre la sensibilidad a la insulina y la síntesis de lípidos, tienen otros efectos biológicos beneficiosos, como su poder antioxidante o antiinflamatorio⁴⁸. De similar manera, antihipertensivos como los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina tienen propiedades antiinflamatorias y antifibrogénicas en el hígado⁴⁹. Por tanto, el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la progresión de la NAFLD puede deberse al control de la enfermedad de base así como a otros efectos beneficiosos sobre el daño hepatocelular, la inflamación y la fibrosis hepática.

El tratamiento específico de la NAFLD no está bien establecido³⁵. En primer lugar, la mayoría de fármacos que se han ensayado en pacientes con NAFLD (p. ej., estatinas o glitazonas), están indicados para el tratamiento de la enfermedad asociada, como la diabetes o la dislipemia. En estos casos, parece razonable utilizar un fármaco útil para la NAFLD y que además trate la enfermedad asociada del enfermo. En segundo lugar, no hay evidencia científica de la necesidad de tratamiento de la esteatosis simple, la alteración más común de enfermos con NAFLD. En estos pacientes se recomienda instaurar medidas higienicodietéticas, así como un seguimiento periódico. El desarrollo de métodos no invasivos que permitan diferenciar entre esteatosis simple y NASH en estos pacientes permitirá monitorizar mejor la evolución de estos enfermos e identificar a los enfermos

que progresan a formas más severas de la enfermedad. En tercer lugar, no hay métodos que permitan predecir qué enfermos presentan una fibrogénesis más activa y que están más predispuestos a progresar a fibrosis establecida. La monitorización de la fibrosis mediante métodos no invasivos (tests bioquímicos, elastografía, etc.) podría ser de gran utilidad^{50,51}. La mayoría de estudios que han evaluado la eficacia de fármacos en la NAFLD han incluido un escaso número de pacientes, el tiempo de seguimiento es relativamente corto, son estudios no controlados, y no siempre existe análisis histológico al empezar y acabar el ensayo⁵. Por tanto, el nivel de evidencia que se desprende de estos estudios es limitado. La tabla 1 resume los estudios más relevantes. Entre los fármacos más estudiados están agentes sensibilizadores de la insulina como las tiazolidindionas (pioglitazona y rosiglitazona) o las sulfonilureas (metformina), los antioxidantes (vitamina E), hipolipemiantes (atorvastatina), fármacos que disminuyen la absorción de grasas (orlistat), ácido ursodesoxicólico y diversos antifibrogénicos (losartan, pentoxifilina)^{6,54}.

Es necesario caracterizar diversos subgrupos de pacientes y realizar ensayos cuidadosamente diseñados para establecer la utilidad de éstos, y nuevos medicamentos para pacientes con NASH. A la espera de guías terapéuticas basadas en la evidencia, proponemos unos criterios generales que podrían ser útiles para elegir un fármaco para el tratamiento de la NAFLD:

- Pacientes con enfermedad asociada como dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión: utilizar fármacos para dichas condiciones que hayan mostrado utilidad también en el tratamiento de la NAFLD (estatinas en los dislipémicos, glitazonas o metformina en diabéticos, y antagonistas del receptor AT1 en hipertensos). Lógicamente, algunos pacientes presentan más de una de estas enfermedades, por lo que debe plantearse la combinación de varios fármacos.
- Pacientes con NAFLD y sin ninguna enfermedad asociada: en caso de que ya presenten resistencia a la insulina (se recomienda realizar HOMA periódicos a estos pacientes) podrían estar indicadas las glitazonas. Debe monitorizarse el peso en estos pacientes, pues un efecto secundario frecuente es la ganancia de peso. En el caso de pacientes con fibrosis significativa (demostrada en la biopsia y/o en pruebas no invasivas), parece razonable añadir un fármaco con potentes propiedades antifibrogénicas como los antagonistas del receptor AT1 (el candesartan es el de mejor perfil hepático, o bien el telmisartan, que estimula el PPAR γ) o la pentoxifilina. En casos leves, sin resistencia a la insulina asociada y sin sospecha clínica y/o histológica de NASH o fibrosis, podría plantearse la utilización de antioxidantes como la vitamina E.

Finalmente, cabe decir que un mejor conocimiento de las bases genéticas y ambientales de la NAFLD puede derivar en mejoras en el manejo de estos pacientes. Así, se están desarrollando chips genéticos en la obesidad que permiten identificar el mecanismo principal de ésta (aumento de ingesta alimentaria, aumento de lipogénesis, etc.). El uso de dichos chips en pacientes con NAFLD podría orientar hacia la mejor estrategia terapéutica. Asimismo, hay estudios ex-

Tabla 1 Principales estudios clínicos realizados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica con estudio histológico

Familia	Fármaco	Diseño	n	Resultados principales	Referencia
Sensibilizadores de la insulina	Metmorfin	Ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado; duración 12 meses	55	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis, inflamación y fibrosis	43
	Pioglitazona	Ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado; duración 6 meses	55	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis e inflamación, aumento peso	52
	Rosiglitazona	Ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado; duración 12 meses	63	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis; aumento peso (1,5 kg promedio)	53
Antagonistas angiotensina	Losartan	Estudio piloto; duración 12 meses	8	Disminución transaminasas; mejoría inflamación y fibrosis; descenso valores plasmáticos TGFβ1	47
	Telmisartan	Estudio comparativo, valsartan frente a telmisartan, duración 20 meses	15	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis, inflamación y fibrosis (telmisartan); mejoría sólo esteatosis (valsartan); descenso HOMA-IR (telmisartan)	48
Otros	Atorvastatina	Estudio abierto. Dislipémicos. Duración 24 meses	31	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis	46
	Orlistat	Estudio abierto. Obesos. Duración 6 meses	14	Disminución transaminasas; mejoría esteatosis e inflamación	40
	AUDC	Ensayo clínico aleatorizado; duración 24 meses	80	No mejoría frente a placebo	55

AUDC: ácido ursodeoxicólico; HOMA-IR: homeostasis model for assessment of insulin resistance; TGFβ1: transforming growth factor beta 1.

perimentales y epidemiológicos que demuestran que factores ambientales como el consumo de alcohol, el tabaco y el consumo de cannabis podrían empeorar el curso clínico de los pacientes con NAFLD. Por tanto, es recomendable que los facultativos recomendemos el abandono de dichas prácticas a nuestros pacientes. A este respecto, un estudio reciente en nuestro laboratorio demuestra que la inhalación de tabaco por parte de ratas obesas empeora las lesiones histológicas de la NAFLD mediante la inducción de estrés oxidativo. Además de los efectos beneficiosos sobre la NAFLD, el abandono del hábito tabáquico puede disminuir la incidencia de episodios cardiovasculares, que es la causa más importante de mortalidad en pacientes con NAFLD.

Bibliografía

- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2009. En prensa.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221-31.
- Reuben A. Alcohol and the liver. *V Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24:328-38.
- Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13:511-31.
- Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11:50-5.
- Battaller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37:493-503.
- Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA. Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Dig Dis*. 2005;23:264-74.
- Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2009;136:1639-50.
- Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med*. 2008;14:72-81.
- Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28:370-9.
- Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:24-34.

12. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol.* 1986;2:33-42.
13. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. I. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;11:1757-64.
14. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res.* 2006;40:383-93.
15. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370:1915-22.
16. Griffith CM, Schenker S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2006;29:296-306.
17. Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. Treatment of alcoholic liver disease. *Dig Dis.* 2005;23:275-84.
18. Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2007;13 Suppl 2:S69-75.
19. Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1674-81.
20. Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology.* 2005;128:882-90.
21. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1765-72.
22. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9.
23. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballería J, Parés A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2004;40:40-6.
24. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2758-69.
25. Domínguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2747-56.
26. Mathurin P, Louvet A, Dharancy S. Treatment of severe forms of alcoholic hepatitis: where are we going? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl 1:S60-2.
27. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Díaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45:1348-54.
28. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:1637-48.
29. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009;137:541-8.
30. Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al; for ELITA and of behalf of ELTR Liver Transplant Centers. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant.* 2009. En prensa.
31. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl.* 2005;11 Suppl 2:S21-4.
32. Lligoña A, Freixa N, Bataller R, Monràs M, Rimola A. Clinical guidelines for the evaluation of liver transplant candidates with addictions. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:155-61.
33. Li KK, Neuberger J. Recurrent nonviral liver disease following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3:257-68.
34. Biselli M, Gramenzi A, Gaudio MD, Ravaioli M, Vitale G, Gitto S, et al; and Bologna Liver Transplantation Group. Long Term Follow-up and Outcome of Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: A Single Center Case-control Study. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:52-7.
35. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:396-406.
36. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;134:1682-98.
37. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology.* 2008;47:746-54.
38. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1072-81.
39. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121-9.
40. Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S, Szvalb Scasi N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci.* 2007;52:2512-9.
41. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-93.
42. Mummadi R, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood G. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1396-440.
43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893-4.
44. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:23-8.
45. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1082-90.
46. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism.* 2008;57:1711-8.
47. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;40:1222-5.
48. Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P, Ruiz-Ortega M, Ramalho F, Abalde JG, et al. Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G147-56.
49. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:942-54.

50. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2008;12:825-52.
51. Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S25-33.
52. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297-307.
53. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008;135:100-10.
54. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in non-diabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology.* 2008;135:1176-84.
55. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:770-8.