

# Esteatohepatitis no alcohólica

TRATAMIENTO

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA *pág. 1*

DIAGNÓSTICO *pág. 11*

TRATAMIENTO *pág. 15*

JAVIER CRESPO  
Y AITOR ORIVE

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Marqués  
de Valdecilla. Santander. España.

## Tratamiento

### Puntos clave

En la actualidad, no existe un tratamiento definido para los pacientes con EHNA.

En todos los pacientes con EHNA es clave el adecuado tratamiento de las enfermedades asociadas.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EHNA se debe realizar en el contexto de ensayos clínicos amplios, preferiblemente aleatorizados, multicéntricos y con grupo control.

En la actualidad, los fármacos más prometedores en el tratamiento de la EHNA son los que mejoran la sensibilidad a la insulina y los antioxidantes.

La indicación de trasplante hepático en el paciente con EHNA que ha evolucionado a cirrosis hepática, se basa en los mismos criterios que para el resto de hepatopatías crónicas.

El término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fue introducido por primera vez en 1980 por Ludwig et al, para definir una enfermedad que se caracterizaba por presentar cambios histológicos similares a los observados en sujetos con una hepatitis alcohólica, pero en los que el consumo de alcohol era nulo o no significativo<sup>1</sup>. En la actualidad, el término de EHNA debe quedar englobado en una entidad más amplia, la enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al consumo de alcohol. Este término incluye la esteatosis hepática simple, la EHNA propiamente dicha y, finalmente, la cirrosis hepática<sup>2-14</sup>.

En esta revisión se abordarán las medidas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la EHNA, aunque en la actualidad no existe un tratamiento definido para esta enfermedad. Abordaremos la eficacia de algunas medidas generales, el tratamiento de los factores etiológicos implicados en su patogenia y, finalmente, describiremos los ensayos clínicos en los que se han empleado fármacos específicos frente a la EHNA. Sin embargo, antes de iniciar la exposición del tratamiento de la EHNA, es necesario reflexionar sobre los motivos por los cuales este tratamiento no está bien definido. Entre éstos se encuentran:

- Los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes con EHNA son escasos, por lo que no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad<sup>15-17</sup>.

- La escasa expresividad clínica, asociada a una progresión histológica muy variable de la enfermedad y la ausencia de marcadores inequívocos que reflejen la progresión de la enfermedad, dificulta la elección del momento adecuado para iniciar el tratamiento. A pesar de esto, en los últimos años se han perfilado algunos factores de riesgo de progresión de la fibrosis, entre los que se incluyen una edad superior a los 45 años, un cociente GOT/GPT > 1, obesidad intensa, existencia de diabetes o hipertrigliceridemia grave<sup>18-23</sup>.

- Un número muy importante de los ensayos efectuados hasta la actualidad aportan escasa información debido a uno o más de los siguientes problemas: inadecuada caracterización histológica de los pacientes incluidos, escaso número de sujetos reclutados, ausencia de datos histológicos pareados pre y postratamiento o ausencia de definición de los objetivos primarios y secundarios del estudio.

## Tratamiento de las enfermedades asociadas

Debido a la estrecha relación patogénica existente entre la EHNA, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, muchos pacientes presentan sobrepeso u obesidad, diabetes, hiperlipemia, hipertensión y/o hiperuricemia. En primer lugar, se debe efectuar un adecuado tratamiento de estas enfermedades asociadas.

### Tratamiento del sobrepeso y la obesidad

El primer eslabón en el tratamiento de la EHNA lo constituye el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Éste se puede efectuar desde diferentes puntos de vista: dietético, farmacológico y quirúrgico. Hace varios años se demostró el beneficio de la disminución de peso, logrado mediante dieta y ejercicio físico, sobre las concentraciones de transaminasas en sujetos con EHNA<sup>24</sup>. Más recientemente, Sasaki et al objetivaron una disminución de las transaminasas, de la esteatosis y del grado de inflamación lobulillar en un grupo de pacientes con EHNA sometidos a un programa combinado de dieta y ejercicio físico aeróbico. Por desgracia, no se observaron cambios en el grado de fibrosis hepática, quizá por el escaso tiempo de tratamiento (3-6 meses). Este resultado y los de otros ensayos piloto sugieren que los pacientes con EHNA deben someterse a tra-

## Lectura rápida



En la actualidad no existe un tratamiento definido para la EHNA. Esto se debe al escaso conocimiento de la historia natural de la enfermedad, su escasa expresividad clínica y a la ausencia de ensayos clínicos controlados amplios.

La estrecha relación entre EHNA, síndrome metabólico y resistencia a la insulina hace que muchos pacientes con EHNA presenten sobrepeso, diabetes, hiperlipemia y/o hipertensión. El tratamiento de estas enfermedades asociadas es prioritario.

Se deben suspender los fármacos hepatotóxicos.



tamiento dietético y se le debe recomendar la práctica de un discreto ejercicio aeróbico<sup>25</sup>. En cualquier caso, no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que prueben este potencial efecto beneficioso del tratamiento contra la obesidad. Se deben evitar los períodos de ayuno prolongado, dado que éstos se han asociado a un agravamiento de la EHNA. El orlistat, un inhibidor de la lipoproteinlipasa, se ha probado en pacientes obesos con diagnóstico histológico de EHNA. En ensayos pilotos que incluyen a escasos pacientes, tratados durante 6 meses o más, se ha observado una normalización de los valores de las transaminasas y una clara disminución de la esteatosis y de la actividad inflamatoria en el tejido hepático<sup>26</sup>. Por último, la cirugía bariátrica se ha asociado con una disminución del riesgo de progresión de la EHNA y, en algunos casos, a la regresión completa de las lesiones histológicas<sup>27</sup>.

### Tratamiento de la diabetes mellitus

Es imprescindible realizar un adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos con EHNA para evitar la progresión de la enfermedad. Como veremos, los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina pueden favorecer no sólo el control de la diabetes, sino mejorar las manifestaciones de la EHNA.

### Tratamiento de la dislipemia

La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuentemente asociada a esta enfermedad, por lo que se han utilizado diferentes fármacos. El probucol, un hipocolesterolemizante con efectos antioxidantes, se probó en 17 pacientes a dosis de 500 mg/día durante 6 meses y demostró una marcada disminución en las concentraciones de GOT y GPT. Por desgracia, no existen datos histológicos<sup>28</sup>. También se ha analizado el papel del genfibrocilo, cuyos resultados no son concluyentes<sup>29</sup>. Los escasos datos disponibles provenientes de ensayos no controlados no permiten establecer su utilidad para el tratamiento de esta enfermedad. Por otro lado, 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. No obstante, en la actualidad, en EE.UU. se están realizando 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que se analiza el efecto de estos fármacos en pacientes con EHNA.

### EHNA secundaria a fármacos

En los pacientes con una EHNA secundaria a toxicidad farmacológica se debe suspender de forma inmediata el fármaco implicado. A pe-

sar de esta suspensión, en ocasiones la enfermedad persiste. En cualquier caso, se deben evitar los fármacos potencialmente hepatotóxicos.

### EHNA asociada a nutrición parenteral

Se deberá reducir el aporte de glucosa y sustituirla por lípidos. La glucosa estimula la secreción de insulina e inhibe la oxidación de ácidos grasos, cuya concentración aumentaría en el hígado.

### Tratamiento de la EHNA asociada a cirugía intestinal derivativa

En algunos pacientes es necesaria la reconstrucción del tránsito intestinal para revertir la lesión hepática; sin embargo, en ocasiones la enfermedad persiste después de restaurar el tránsito. El metronidazol puede prevenir la aparición de esteatohepatitis al disminuir la absorción de toxinas secundarias al sobrecrecimiento bacteriano que tiene lugar en el asa excluida.

## Tratamiento específico de la esteatohepatitis no alcohólica

Los avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad durante los últimos años han determinado el desarrollo de múltiples ensayos clínicos en los pacientes con una EHNA, dirigidos a atenuar uno o más de los factores patogénicos postulados. En este sentido, el tratamiento de la resistencia a la insulina y los fármacos antioxidantes han ocupado un papel preponderante (tabla 1).

### Tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus

La resistencia a la insulina tiene un papel clave en la esteatosis hepática y está presente en la inmensa mayoría de los pacientes con EHNA. Por este motivo, se han ensayado diferentes fármacos con capacidad para incrementar la sensibilidad a la insulina, entre los que se encuentran las tiazolidindionas, la metformina y los inhibidores de la IKK. Las tiazolidindionas interactúan con el PPAR- $\gamma$  incrementando la utilización periférica de la glucosa. En los pacientes con EHNA se han probado dos fármacos: la rosiglitazona y la pioglitazona. En series cortas de pacientes se ha demostrado que la rosiglitazona es capaz de disminuir (e incluso normalizar) las concentraciones de transaminasas en pacientes con EHNA (muchos de ellos no diabéti-

cos) tratados con dosis de 400 mg/día. Además, se ha demostrado una disminución en la actividad inflamatoria histológica. Los resultados son reproducibles en modelos experimentales<sup>30-32</sup>. En la actualidad, se está realizando un estudio aleatorizado que incluye a 64 pacientes con EHNA, cuyo objetivo es comparar la eficacia de la rosiglitazona y la metformina; los resultados preliminares sugieren una elevada eficacia de la rosiglitazona<sup>33</sup>. Estos prometedores resultados deben confirmarse en estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados. Por este motivo, la Red de Esteatohepatitis recientemente creada en España (RTIC G03/015), está diseñando un ensayo en fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario es evaluar la mejoría histológica al final de 12 meses de tratamiento. Por otro lado, también se ha evaluado la eficacia de la pioglitazona a dosis de 30 mg/día en sujetos con EHNA no diabéticos. Un primer estudio trató a 18 pacientes durante 48 semanas<sup>34</sup>: se normalizaron las pruebas de función hepática, mejoraron los índices de resistencia a la insulina y disminuyeron la esteatosis y la inflamación hepática en 7 de los 9 pacientes que completaron el tratamiento. El efecto secundario más significativo fue el incremento de peso, cuyas consecuencias se desconocen. En otro ensayo efectuado sobre 12 pacientes a dosis de 15 mg/día los resultados fueron similares, si bien no se dispuso de material histológico.

### Tratamiento con fármacos hepatoprotectores y antioxidantes

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) tiene un efecto estabilizante de la membrana hepatocitaria, antiapoptótico y disminuye la expresión de moléculas del HLA de tipo II (inmunomodulador). El tratamiento con AUDC fue eficaz en un modelo experimental de EHNA<sup>35</sup>. Asimismo, este fármaco se ha ensayado en 2 series de pacientes con una EHNA, consiguiendo una discreta disminución de la actividad necroinflamatoria, aunque no se disponía de estudio histológico<sup>36,37</sup>. Sin embargo, el ensayo clínico de mayor tamaño (168 pacientes) ha puesto de manifiesto que el tratamiento con AUDC a dosis convencionales (13-15 mg/k/día) durante un período de 2 años no es eficaz ni en la disminución de las concentraciones de transaminasas ni en la mejoría histológica. Este resultado negativo sugiere que este fármaco no es útil en los pacientes con EHNA, al menos con la dosis ensayada<sup>38</sup>. Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que la vitamina E inhibe la expresión intrahepática de TGF- $\beta$ ,

uno de los principales mediadores de la fibrogenesis hepática<sup>39</sup>. Además, el  $\alpha$ -tocoferol es capaz de inhibir, al menos parcialmente, la producción leucocitaria de citocinas y la formación de anión superóxido<sup>40</sup>. Dado que ambos mecanismos están implicados en la patogenia de la EHNA y que el tratamiento con vitamina E tiene escasos efectos secundarios, se han realizado varios ensayos clínicos cuyo objetivo era demostrar la eficacia de este fármaco en la EHNA. El primer estudio publicado se efectuó sobre 11 niños con sobrepeso que recibieron vitamina E a dosis que oscilan entre 400 y 1.200 U/día durante 6 meses. Se observó un descenso marcado de las transaminasas durante y después del tratamiento y se incrementaron las concentraciones séricas de  $\alpha$ -tocoferol. No se disponía de material histológico<sup>41</sup>. En otro ensayo, sobre 12 pacientes adultos, se administró  $\alpha$ -tocoferol a dosis de 300 mg/día durante un año al tiem-

**Tabla 1.** Tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

#### Medidas generales

Evitar el consumo de alcohol, incluso en mínimas cantidades  
Evitar los fármacos hepatotóxicos

#### Tratamiento de las enfermedades asociadas

Tratamiento del sobrepeso y de la obesidad:  
Dietético y mediante ejercicio físico  
Farmacológico: orlistat  
Cirugía bariátrica  
Diabetes mellitus  
Hiperlipemia

#### Tratamiento farmacológico

Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina:  
Sulfonilureas: meformina  
Tiazolidindionas: rosiglitazona, pioglitazona  
Inhibidores IKK- $\beta$   
Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes  
Ácido ursodeoxicólico  
Vitamina E  
Betaína  
S-adenosil-L-metionina  
Otros fármacos: probióticos, anti-TNF- $\alpha$ , pentoxifilina

#### Trasplante hepático

## Lectura rápida



El tratamiento de la resistencia a la insulina y los fármacos antioxidantes ocupan un papel preponderante en el arsenal terapéutico disponible.

Tanto las tiazolidindionas como la vitamina E son los fármacos más prometedores.

El tratamiento farmacológico específico de la EHNA se debe realizar en el contexto de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y que incluyan un número suficiente de pacientes. Es imprescindible la obtención de muestras histológicas antes y después del tratamiento.

Si el paciente ha progresado a una cirrosis hepática el trasplante hepático está indicado, a pesar de que se ha descrito la recidiva de la enfermedad en el injerto hepático.



## Bibliografía recomendada

Clemente G, García-Monzón C.  
Estado actual de la  
esteatohepatitis no alcohólica.  
Med Clin (Barc)  
2003;121:102-8.

Caballería J, Rodés J.  
Esteatohepatitis no alcohólica.  
Med Clin (Barc)  
2003;120:670-5.

*Dos revisiones breves en castellano que analizan, brevemente, los principales aspectos clínicos, patogénicos y terapéuticos de esta enfermedad.*

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003;37:1202-19.

*Magnífica revisión de la enfermedad que aborda todos sus aspectos, basada en la conferencia sobre esteatohepatitis no alcohólica auspiciada por la AASLD, celebrada durante el mes de septiembre de 2002. En este sentido, constituye una guía acerca de la buena práctica clínica en esta entidad, cuyas conclusiones están avaladas por esta prestigiosa institución científica.*

po que los pacientes recibían instrucciones dietéticas. El estudio incluyó a sujetos obesos con y sin EHNA. El tratamiento disminuyó los valores de transaminasas en los pacientes con EHNA pero no las modificó en los obesos sin EHNA. Asimismo, se objetivó un descenso del TGF- $\beta$  plasmático y una disminución de la esteatosis y de la inflamación lobulillar<sup>42</sup>. Según una comunicación presentada a la AGA en el año 2003, se administraron 1.000 U/día de vitamina E más 1 g de vitamina C de manera aleatoria y controlada con placebo y se demostró un pequeño pero significativo descenso del estadio fibrótico en el grupo de pacientes tratados con la combinación de vitaminas<sup>43</sup>. Un reciente estudio piloto de la American Heart Association efectuado sobre 16 pacientes, demostró que la administración de vitamina E asociada a ejercicio aeróbico no era más eficaz que el ejercicio solo en la mejora de los parámetros analizados (transaminasas y perfil de citocinas)<sup>44</sup>. Podemos concluir que el tratamiento con vitamina E podría demostrar su eficacia en ensayos clínicos con un mayor número de pacientes. La betaína, un metabolito natural de la colina, es capaz de elevar los valores de la S-adenosilmetionina. Diez pacientes adultos tratados con betaína por vía oral durante un año mostraron una marcada disminución de las transaminasas, así como una clara mejoría histológica (disminución de la esteatosis, actividad inflamatoria y grado de fibrosis)<sup>45</sup>. El estudio más amplio publicado hasta la actualidad que utiliza betaína (en este caso combinada con nicotinamida) demostró una clara disminución de las concentraciones de GOT y GPT, así como un menor grado de esteatosis medido por ecografía. Por desgracia, los resultados de este amplio estudio aleatorizado y controlado con placebo efectuado sobre 195 pacientes no ofrece resultados definitivos por la ausencia de datos histológicos<sup>46</sup>.

### Otros fármacos con potencial utilidad

Además de los citados con anterioridad, en los sujetos con una EHNA también se han utilizado la grelina, la pentoxifilina, la S-adenosil-L-metionina (SAME) o los inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>47-50</sup>. 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 en España no se dispone de la forma oral del fármaco, con lo cual su indicación terapéutica comporta su administración por vía parente-

ral, 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. A pesar de que se ha demostrado, tanto en humanos como en animales de experimentación, que el TNF- $\alpha$  es una de las citocinas clave en la amplificación de la respuesta inflamatoria en los pacientes con EHNA, la utilización de inhibidores de TNF- $\alpha$  en la clínica humana no está justificada en este momento.

## Papel del trasplante hepático en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

Finalmente, cuando la EHNA ha evolucionado a una cirrosis hepática, con o sin hepatocarcinoma sobreimpuesto, las indicaciones del trasplante hepático son las mismas que en el resto de las hepatopatías crónicas. Aunque se ha constatado la recidiva de la EHNA en el hígado trasplantado, su frecuencia y gravedad no deben contraindicar la realización de este procedimiento.

## Conclusiones

Las evidencias científicas disponibles permiten suponer que esta enfermedad tiene un claro potencial evolutivo (al menos en amplios subgrupos de pacientes) y puede evolucionar hacia cirrosis hepática e insuficiencia hepática terminal. Por este motivo, en los próximos años deberá definirse con precisión el mejor tratamiento posible así como el momento idóneo para su inicio. En este sentido, sería razonable que la inmensa mayoría de los pacientes con una EHNA fueran incluidos en ensayos clínicos que cumplieran los siguientes requisitos:

- Objetivo primario: mejoría histológica de la enfermedad.
- Elevado número de pacientes reclutados, con biopsias pre y postratamiento.
- Multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo.
- Aleatorización en función de las enfermedades asociadas.

Es probable que, siguiendo estos criterios, la respuesta acerca de qué tratamiento deben seguir estos pacientes esté relativamente cerca en el tiempo.

## Bibliografía



www.ghcontinuada.com  
Encontrará enlaces a los  
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

1. 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.
2. Clemente G, García-Monzón C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:102-8.
3. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221-9.
4. James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
5. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-5.
6. ●● Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
7. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
8. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
9. ● 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.
10. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
11. ● Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
12. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
13. ● 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.
14. Fernández-Bermejo M, García-Monzón C. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:840-2.
15. 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.
16. 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.
17. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatohepatitis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
18. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
19. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
20. 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.
21. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
22. 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.
23. Andersen T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1984;8:107-15.
24. Ueno T. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
25. Sasaki N, Ueno T, Morita A, Yoshiok S, Nagata E, Sata M. Therapeutic effects of restricted diet and exercise is of benefit to patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):A4235.

26. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003;98:926-30.
27. Solga SF, Alkhrashe A, Clark JM, Alli P, Diehl AM, Magnuson T. Gastric bypass surgery markedly improves liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003;124:A-704.
28. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Hormazdi M, Nase-rimoghadam S, Mikaeli J, Farahvash MJ, Ansari R, Sotou-dehmanesh R, Khatibian M. Probuconol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:266-8.
29. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
30. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
31. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Spon-seller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003;38:434-40.
32. Tahan V, Eren F, Yavuz D, et al. Rosiglitazone attenuates liver inflammation in a rat model of non-alcoholic steatohepa-titis. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):A4277.
33. Oruc N, Dereli D, Batur Y, et al. Beneficial effects of insulin sensitising agents on fatty liver disease; preliminary results. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):A4298.
34. Promrat K, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Pilot study of pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003;124:A708.
35. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
36. Okan A, Astarcioğlu H, Tankurt E, Sagol O, Altekin E, As-tarcioğlu I, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats. *Dig Dis Sci* 2002;47:2389-97.
37. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
38. Ceriani R, Brunati S, Morini L, Ballare M, Massari M, Orlandi A, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:386A.
39. Lindor K, on behalf of the UDCA/NASH Study Group. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:A-708.
40. Parola M, Muraca R, Dianzani I, 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.
41. 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.
42. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepa-titis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.
43. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepa-titis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
44. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Lang KA, Scheuller S. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;122:A669.
45. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38:413-9.
46. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvester PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
47. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepa-titis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000;50:722-7.
48. Bugianesi E, Marchesini G, Pagotto U, et al. Ghrelin in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):A3620.
49. Satapathy SK, Garg S, Sakhuja P, Malhotra V, Sarin SK. Pentoxifylline as a novel therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastroenterology* 2003;124:A758.
50. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.

## Bibliografía recomendada

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.

*Primer ensayo clínico que analiza la eficacia de un fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina. A pesar del escaso número de pacientes incluidos y de que los resultados no son concluyentes, abrió una de las puertas más prometedoras en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.*

AGA Technical review on non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.

*Revisión de la bibliografía y recomendaciones efectuadas por el comité de práctica clínica de la AGA y por el comité de para la elaboración de guías de buena práctica clínica de la AASLD. Magnífica puesta al día aprobada en mayo de 2002.*