



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Tratamiento de la fibrosis hepática

Marlene Domínguez, Jordi Colmenero y Ramón Bataller*

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

Recibido el 18 de febrero de 2009; aceptado el 24 de febrero de 2009
Disponible en Internet el 3 de agosto de 2009

PALABRAS CLAVE

Hepatopatía crónica;
Colágeno;
Fibrosis;
Tratamiento
antifibrogénico

KEYWORDS

Chronic liver disease;
Collagen;
Fibrosis;
Antifibrogenic treat-
ment

Resumen

La fibrosis hepática (FH) es el depósito progresivo de matriz extracelular en el parénquima hepático que precede al desarrollo de cirrosis. El conocimiento de las bases celulares y moleculares de la FH ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas. Se han descrito factores ambientales y genéticos que influyen en su progresión, así como métodos no invasivos que permiten estimar el grado de fibrosis sin necesidad de realizar una biopsia hepática. En la actualidad, el único tratamiento claramente efectivo para atenuar o revertir la FH es la eliminación del agente causal. En los casos en los que esto no es posible, se recomienda identificar y tratar factores profibrogénicos (como la resistencia a la insulina, la obesidad, el consumo de alcohol, el consumo de cannabis, etc.). Se han descrito diversos agentes capaces de reducir la FH en modelos experimentales de daño hepático crónico. No obstante, apenas existen estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia y la seguridad de estos agentes, por lo que no existe suficiente evidencia científica para indicarlos como tratamiento antifibrogénicos. La eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina como fármacos antifibrogénicos se está evaluando en la actualidad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of liver fibrosis

Abstract

Liver fibrosis is the progressive deposition of extracellular matrix in the liver parenchyma that precedes the development of cirrhosis. In the last few years, knowledge of the cellular and molecular bases of liver fibrosis has increased considerably. Environmental and genetic factors have been described that influence the progression of liver fibrosis, while non-invasive methods have been developed that allow the grade of fibrosis to be estimated without the need for liver biopsy. Currently, the only clearly effective treatment to attenuate or reverse liver fibrosis is elimination of the causative agent. When this is not feasible, fibrogenic factors (such as insulin resistance, obesity, alcohol intake, cannabis consumption, etc.) should be identified and treated. However, several agents are able to

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: bataller@clinic.ub.es, bataller@clinic.ub.es (R. Bataller).

reduce liver fibrosis in experimental models of chronic liver damage. Few controlled clinical trials have been performed that evaluate the efficacy and safety of these agents and consequently the level of evidence supporting their use as anti-fibrogenic therapy is still low. The efficacy of the anti-fibrogenic drugs, renin-angiotensin system inhibitors, is currently being evaluated.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrosis hepática (FH) es un campo de gran interés clínico, pues su aparición es clave en la progresión de las hepatopatías crónicas. La fibrosis consiste en el depósito progresivo de colágeno y de otras proteínas de matriz extracelular que se observa en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas¹. La aparición de fibrosis avanzada es un prerrequisito para el desarrollo de cirrosis, que además incluye nódulos de regeneración y alteraciones en la microcirculación hepática². Las principales causas de FH son la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y por el virus de la hepatitis B, el consumo abusivo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El conocimiento de las bases celulares y moleculares de la FH ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas. Se han descrito factores ambientales y genéticos que influyen en la progresión de la fibrosis, en especial en los pacientes con hepatopatía secundaria al VHC. Asimismo, se han descrito recientemente métodos no invasivos que permiten estimar el grado de fibrosis sin necesidad de realizar una biopsia hepática.

Diversos estudios realizados durante la década de 1990 en pacientes y en animales de experimentación han demostrado que la FH es potencialmente reversible, lo que ha estimulado la investigación con el fin de identificar tratamientos antifibrogénicos³. En la actualidad, el único tratamiento claramente efectivo para atenuar o revertir la FH es la eliminación del agente causal (p. ej.: curación de la hepatitis crónica C). Sin embargo, hay diversos agentes capaces de reducir la FH en modelos experimentales de daño hepático crónico⁴. Se han realizado escasos estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia y la seguridad de estos agentes, por lo que el valor de las pruebas para indicarlos como tratamiento antifibrogénico es todavía bajo.

En este artículo se revisa la historia natural de la FH en diferentes enfermedades hepáticas, así como las diversas estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad.

Fibrosis hepática: conceptos básicos

La FH se considera en la actualidad como un proceso de reparación tisular altamente complejo que aparece ante un daño hepatocelular mantenido y en el que intervienen de manera activa diversos tipos celulares y citocinas profibrogénicas⁴. Ante una necrosis hepática autolimitada (p. ej.: una hepatitis aguda), el hígado tiene una gran capacidad de regeneración hepatocítica que sustituye en poco tiempo el tejido necrótico y reestablece la arquitectura hepática normal¹. Durante este proceso reparativo hay una reacción inflamatoria junto a un depósito de matriz extracelular

constituido por colágeno no fibrilar, que servirá de tejido de sostén para los hepatocitos regenerados y que contribuye a recomponer el lobulillo hepático dañado. Sin embargo, si la necrosis hepática se mantiene, este proceso reparativo se perpetúa. Con el tiempo, la capacidad de regeneración hepática disminuye, mientras que aumenta considerablemente la producción de matriz extracelular, que se deposita de manera desorganizada en el lobulillo hepático. En fases avanzadas, la población normal de hepatocitos se ha sustituido parcialmente por abundante matriz extracelular formada por colágeno fibrilar y otras proteínas como la fibronectina y diversos glucosaminoglucanos. La distribución de este material fibroso en el lobulillo hepático depende del tipo de hepatopatía. En las hepatopatías por virus B o C, la fibrosis se localiza inicialmente en la zona periportal, mientras que en la hepatopatía alcohólica aparece en la zona perisinusoidal y pericentral. En fases avanzadas, las bandas de colágeno son muy evidentes y unen varios espacios porta, que se denominan «puentes de fibrosis». Esta condición precede a la formación de nódulos de regeneración y, por tanto, al desarrollo de cirrosis.

Uno de los avances más importantes en el conocimiento de la *patogenia* de la FH ha sido el descubrimiento de las HSC (*hepatic stellate cells*, 'células estrelladas hepáticas') como el principal tipo celular causante del exceso de síntesis de colágeno en el hígado fibrótico⁵. En el hígado normal, la función más importante de las HSC es el almacenamiento de la vitamina A. Sin embargo, en el curso de las hepatopatías crónicas, las HSC tienen una transformación fenotípica o «activación celular» caracterizada por la adquisición de funciones típicas de los miofibroblastos, como la contractilidad celular y la secreción de citocinas proinflamatorias y de matriz extracelular. Las sustancias que regulan la transformación fenotípica y la proliferación de las HSC en los focos de reparación tisular derivan en su mayoría de los hepatocitos dañados, de las células de Kupffer activadas y del propio infiltrado inflamatorio¹. Así, diversos factores de crecimiento (TGF β [*transforming growth factor beta* 'factor de transformación del crecimiento beta'] y PDGF [*platelet-derived growth factor* 'factor de crecimiento derivado de las plaquetas']], sustancias vasoactivas (trombina, angiotensina II y endotelina 1) y adipocinas (leptina) contribuyen a la acumulación de las HSC activadas y ejercen, por tanto, una acción profibrogénica en las hepatopatías crónicas. Por el contrario, las sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico) y diversas citocinas como el interferón (IFN)- α y el factor de crecimiento insulínico (IGF) son potentes inhibidores de la activación de las HSC. Los mecanismos moleculares causantes de la activación y proliferación de las HSC incluyen proteínas de membrana (canales de calcio, intercambiador de sodio/potasio) y diversas vías de señalización intracelular (MAP cinasas, PI3

cinasa/AKT), así como el estrés oxidativo debido a la formación de radicales libres. La modulación farmacológica de estas citocinas o de sus vías intracelulares atenúa la progresión de fibrosis en diversos modelos experimentales al evitar la acumulación de HSC activadas en el hígado.

Aunque la FH es una entidad patológica bien caracterizada, su *historia natural* se ha descrito con detalle recientemente⁶. En particular, numerosos estudios han investigado la evolución de la fibrosis en los pacientes con infección crónica por VHC. El descubrimiento del virus C hace dos décadas y el seguimiento de un gran número de pacientes en estudios prospectivos han permitido determinar con exactitud el tiempo de evolución de la hepatopatía en numerosos pacientes (p. ej.: pacientes con historia de transfusión sanguínea) y la descripción de los factores que influyen en la progresión de la fibrosis⁷. Hoy se sabe que la evolución de la FH es un proceso muy lento en la mayoría de los pacientes. El tiempo medio de evolución de la cirrosis en un paciente con hepatitis crónica por VHC es de 30 años. Los factores que se asocian a una evolución más rápida de la fibrosis incluyen la edad de adquisición de la infección mayor de 40 años, la obesidad, la resistencia a la insulina, el consumo abusivo de alcohol, la coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana y el sexo masculino (fig. 1). Asimismo, hay factores genéticos individuales que influyen en la progresión de la fibrosis. Los pacientes que presentan varios de estos factores pronósticos pueden evolucionar a cirrosis en menos de 10 años, mientras que en otros casos la fibrosis progresa muy lentamente y nunca progresa a cirrosis. En los pacientes con cirrosis terminal que son trasplantados, la reinfección del injerto por el virus C es prácticamente universal. La evolución de la fibrosis en el injerto infectado es rápida, por lo que se desarrolla una cirrosis hepática a 5 años en más de un tercio de los pacientes. Se sabe que el genotipo vírico de tipo 1, la presencia de episodios de rechazo y un mayor uso de inmunosupresores se asocian a un curso más agresivo de la fibrosis en estos pacientes⁸. Los factores que influyen en la evolución de la fibrosis en otros tipos de hepatopatías son menos conocidos.

La *evaluación* del grado de FH es importante para decidir el tratamiento y establecer el pronóstico de los pacientes con hepatopatías crónicas. Hasta hace unos años era necesaria la realización de una biopsia hepática para

estudiar el grado de fibrosis. Sin embargo, en la actualidad se dispone de diversos métodos no invasivos para estimar el grado de fibrosis⁹. Estos métodos comprenden pruebas de imagen (p. ej.: FIBROTAC), marcadores bioquímicos simples (p. ej.: índice de Forns), marcadores de fibrogénesis (TGFβ1, TIMP1 [*tissue inhibitor of metalloproteases 1*], PIIP [péptido aminoterminal del procolágeno III] y ácido hialurónico) y más recientemente la elastografía. Estos métodos permiten estimar con una aceptable precisión el grado de fibrosis, aunque su utilidad para evaluar cambios moderados tras un tratamiento no está bien demostrada. En la actualidad, la biopsia hepática está indicada cuando, además de querer determinar el grado de fibrosis, se tengan dudas diagnósticas y se precise de una información exacta del tipo de infiltrado inflamatorio (p. ej.: pacientes trasplantados de hígado).

Efecto de la eliminación del agente causal sobre la fibrosis hepática

Recientes observaciones experimentales y clínicas indican que la FH es un proceso potencialmente reversible¹⁰. En diversos modelos de hepatopatía crónica en ratas, la eliminación del agente causal se asocia a una progresiva desaparición de la matriz extracelular que se había acumulado en el tejido hepático¹¹. Este proceso se asocia a un aumento en la actividad de las collagenasas que degradan la matriz extracelular existente, así como una desaparición de las HSC mediante su apoptosis. En las hepatopatías humanas, la eliminación del agente hepatotóxico VHB no sólo frena la progresión de la fibrosis, sino que puede asociarse a una disminución e incluso a una desaparición de ésta¹²⁻¹⁶. Esta observación se ha descrito en los pacientes con hepatitis crónica de origen vírico, enfermedad hepática inducida por alcohol, cirrosis biliar secundaria, EHNA, etc. Sin embargo, el tiempo para lograr una regresión significativa puede llevar años y varía de acuerdo con la causa subyacente y con la gravedad de la enfermedad hepática. Es posible que los factores genéticos del paciente influyan en su capacidad de degradar la matriz extracelular acumulada en el hígado. Cuando el tratamiento se establece en fases precoces, puede lograrse una desaparición total del tejido fibroso y puede restaurarse la arquitectura hepática normal. El grado de reversibilidad de estadios avanzados de la fibrosis no se conoce con exactitud. En la cirrosis hepática hay áreas avasculares, nódulos de regeneración, alteraciones de la microcirculación y *cross-linking* del colágeno, que son fenómenos difícilmente reversibles. Por tanto, aunque hay pruebas de que la fibrosis es reversible, es posible que la reversibilidad de la cirrosis establecida sea limitada.

La hepatitis crónica C es la enfermedad más extensamente estudiada. La respuesta virológica mantenida en los pacientes que han recibido IFN-α y ribavirina disminuye la progresión de la fibrosis. Incluso una proporción de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis puede revertir de manera significativa el estadio de fibrosis¹⁴. Así, un estudio reciente muestra que los enfermos tratados con diferentes pautas de IFN y ribavirina presentan una mejoría de la fibrosis en un tercio, una estabilización de ésta en un 60%,

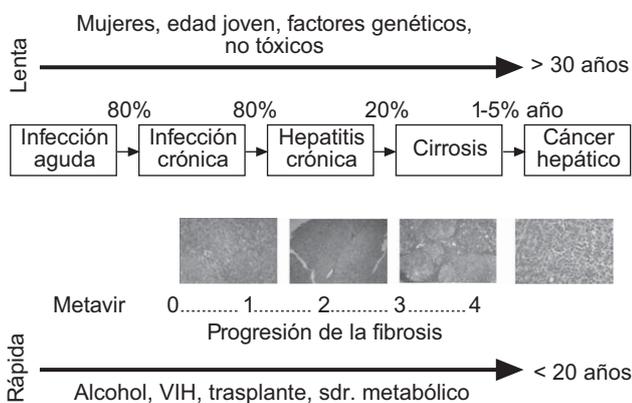


Figura 1 Historia natural de la fibrosis hepática y los factores que influyen en su progresión.

mientras sólo un 10% muestra progresión de la fibrosis a pesar de la eliminación vírica¹⁶. Un hecho destacable es que los pacientes con fibrosis más grave tienen peor respuesta al tratamiento antivírico. Es posible que los mecanismos fibrogénicos intrahepáticos puedan modular la respuesta antivírica. De manera similar, la eliminación de la replicación del VHB por medio del tratamiento antivírico se asocia a una regresión del grado de FH en casi la mitad de los pacientes. Este efecto se ha descrito en diversos fármacos como la lamivudina, el adefovir, el entacavir y el tenofovir¹⁷⁻¹⁹. Se desconoce si algunos de estos fármacos podría tener una acción antifibrogénica y, por tanto, estar indicado en los pacientes con fibrosis avanzada. Hay poca información acerca de los efectos de la abstinencia alcohólica sobre la fibrosis existente en la enfermedad hepática inducida por el alcohol¹⁴. Es necesaria la realización de nuevos estudios para evaluar el efecto del descenso de ingesta alcohólica o de la abstinencia en estos pacientes, así como los factores que regulan la regresión de la fibrosis. Hay pruebas recientes que indican que la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica se asocia a una mejoría histológica de la EHNA, con una disminución de la fibrosis²⁰. Este efecto beneficioso se correlaciona con la normalización de parámetros metabólicos y se ha descrito incluso con enfermos con fibrosis

avanzada. Por último, la fibrosis secundaria a obstrucción biliar se revierte tras resolver el cuadro quirúrgicamente¹². Todas estas observaciones clínicas indican que la eliminación del agente causal conlleva una mejoría de la FH, independientemente de la causa.

Los mecanismos celulares y moleculares causantes de la reversibilidad de la FH en humanos son desconocidos, así como los factores ambientales y genéticos que regulan la degradación del colágeno²¹. Es posible que tras un seguimiento prolongado, la fibrosis pueda revertirse totalmente en algunos enfermos. El conocimiento de los mecanismos involucrados en la regresión de la fibrosis podría ayudar a desarrollar tratamientos coadyuvantes para los enfermos que responden al tratamiento etiológico, con el fin de favorecer la degradación de la matriz extracelular acumulada.

Uso de fármacos antifibrogénicos

Los estudios existentes en pacientes no permiten recomendar el uso de ningún fármaco antifibrogénico por el momento²². Sin embargo, numerosos estudios experimentales en roedores han demostrado la utilidad de diversos

Tabla 1 Fármacos con una potencial utilidad en el tratamiento de la fibrosis hepática

Agente	Efectos antifibróticos en las células estrelladas hepáticas	Efectos antifibróticos en la fibrosis experimental	Estudios en humanos
Inhibidores de la angiotensina	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	Estudio retrospectivo
Colchicina	No probada	Resultados limitados	Resultados discrepantes
Corticosteroides	Resultados limitados	Resultados limitados	Efectivo en hepatitis autoinmunitaria
Inhibidores de la endotelina	No probados	Resultados limitados	No probado
Interferón- α	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	Estudiado en la hepatitis crónica C
Interleucina-10	Resultados limitados	Resultados consistentes positivos	Estudio único en la hepatitis crónica C
Pentoxifilina	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	No probado
Fosfatidilcolina	Resultados limitados	Resultados consistentes positivos	No eficaz en fibrosis inducida por alcohol
Antagonistas de PPAR	Resultados consistentes	Resultados consistentes positivos	Estudios aislados en EHNA
S-adenosil-metionina	No probados	No probado	Estudiado en la fibrosis inducida por alcohol
Sho-saiko-to (hierba asiática)	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	Estudios aislados en la hepatitis crónica C
Inhibidores de TGF β	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	No probado
Tocoferol	Resultados consistentes positivos	Resultados limitados	Estudios aislados en la EHNA
Ghrelin	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	Datos epidemiológicos
Antagonistas CB1	Resultados consistentes positivos	Resultados consistentes positivos	Datos epidemiológicos

CB1: receptor cannabinoide tipo 1; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; PPAR: *peroxisome proliferator-activated receptor*, receptor activado del proliferador del peroxisoma; TGF β : *transforming growth factor beta* 'factor de transformación del crecimiento beta'.

fármacos en modelos de daño hepático crónico (tabla 1). La mayoría de estos fármacos, sin embargo, no se han investigado en estudios controlados en humanos. La escasez de estudios controlados se debe a varias razones. Por una parte, es necesario realizar biopsias hepáticas seriadas que evalúen en forma exacta los cambios de la FH, puesto que la utilidad de marcadores no invasivos en estudios longitudinales es dudosa. Por otra parte, debido a la lenta progresión de la FH se aconseja realizar estudios de al menos 4 años de duración. Las características ideales que debe tener un fármaco antifibrogénico son su bajo coste, un buen perfil de seguridad para tratamientos prolongados y escaso potencial hepatotóxico.

Para los pacientes con hepatitis crónica C que no responden al tratamiento antivírico, se ha indicado que el IFN- α en bajas dosis podría favorecer una disminución del grado de fibrosis. Esta hipótesis se debe a estudios experimentales que han demostrado una acción antifibrogénica propia para el IFN- α . Los resultados del estudio HALT-C y los datos preliminares del estudio COPILOT indican que esta estrategia no es efectiva y se asocia a efectos secundarios²³. Únicamente en el subgrupo de los pacientes con cirrosis, el uso del IFN- α se asocia a un descenso inicial de la presión portal, aunque la relevancia clínica de este efecto es dudosa. La estrategia más prometedora para los enfermos no respondedores es el uso de fármacos que inhiban el sistema renina-angiotensina, en especial los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (AT1)²⁴. Así, un estudio retrospectivo mostró que la FH progresa más lentamente en los pacientes trasplantados que reciben un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II para el tratamiento de la hipertensión arterial²⁵. Asimismo, un estudio piloto realizado en este Centro (Colmenero et al, manuscrito enviado), en el que se administró losartán durante 18 meses a pacientes que tenían contraindicaciones para el tratamiento antivírico, mostró que el losartán es bien tolerado en los pacientes con hepatitis crónica C y disminuye la expresión de genes fibrogénicos. En la actualidad se está realizando un estudio controlado en Francia con la administración de canesartán durante 3 años. Los resultados de este estudio permitirán obtener datos más concluyentes sobre la eficacia de esta estrategia terapéutica.

Los estudios con fármacos antifibrogénicos en pacientes con hepatopatía alcohólica no son concluyentes, en parte debido a la mejoría de los pacientes que reciben placebo pero que abandonan la ingesta abusiva de alcohol. Se ha estudiado el efecto de la colchicina, el S-adenosilmetionina y la fosfatidilcolina, así como diversos antioxidantes, pero no fue posible demostrar de manera consistente su eficacia antifibrogénica²⁶⁻²⁸. Recientemente se han realizado numerosos estudios que evalúan diversos fármacos para el tratamiento de la fibrosis en pacientes con EHNA²⁹. Hay ciertos resultados prometedores, aunque la mayoría de los estudios son de corta duración e incluyen un bajo número de pacientes. Así, los fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina como las tiazolidendionas y las estatinas tienen efectos beneficiosos sobre la afectación histológica de estos pacientes, con una disminución del grado de fibrosis³⁰⁻³³. Se requiere de estudios a gran escala para confirmar estos resultados y poder establecer unas pautas claras sobre el

tipo de fármacos a utilizar y sus indicaciones precisas. Por último, hay cierta controversia sobre la eficacia del ácido ursodesoxicólico para enlentecer el curso histológico de los pacientes con cirrosis biliar primaria³⁴. Estudios recientes indican que el uso continuado de este fármaco desde fases iniciales de la enfermedad disminuye la progresión de la fibrosis.

Estudios experimentales han demostrado que diversas sustancias tienen un efecto antifibrogénico marcado y son, por tanto, candidatos a ser ensayados en los pacientes con hepatopatías crónicas. Así, el bloqueo de los receptores tipo 1 de los cannabinoides (CB1) tiene un marcado efecto antifibrogénico³⁵. Los antagonistas de este receptor tienen además efectos beneficiosos sobre la esteatosis hepática y el síndrome metabólico, por lo que su perfil parece adecuado para el tratamiento de la EHNA. Sin embargo, un estudio multicéntrico a gran escala tuvo que ser recientemente suspendido debido a efectos adversos serios (depresión). El uso de péptidos con capacidad hepatoprotectora y antifibrogénica es otra posible estrategia para el tratamiento de la FH. Agentes como la cardiotrofina y la grelina son producidos localmente en el hígado y protegen los hepatocitos del daño celular (Bustos³⁶ y Moreno et al, manuscrito enviado). La ghrelina, además, tiene un potente efecto antifibrogénico en modelos experimentales y modula la progresión de la fibrosis en los pacientes con hepatitis crónica C. Se requiere de estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de estos fármacos en los pacientes con hepatopatías crónicas.

Hay muchos otros candidatos para tratar la FH, como los inhibidores de citocinas profibrogénicas como el TGF β 1 y el PDGF, los antagonistas de receptores de quimiocinas, interleucina-10, etc. Aunque estas estrategias se han mostrado útiles en animales de experimentación, su aplicación en humanos está limitada por los posibles adversos³⁷. Por ejemplo, una inhibición mantenida del TGF β 1 podría favorecer el desarrollo de carcinoma hepatocelular, mientras que la interleucina-10 es un potente inmunosupresor. Es, pues, recomendable centrarse en estrategias susceptibles de emplearse en humanos y que no interfieran con mecanismos moleculares clave en la respuesta inmunitaria ni en la defensa del organismo contra el cáncer.

Bibliografía

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209-18.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
3. Zois CD, Baltayiannis GH, Karayiannis P, Tsiianos EV. Systematic review: Hepatic fibrosis-regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1175-87.
4. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2001;21:437-51.
5. Friedman SL. Hepatic stellate cells: Protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125-72.
6. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: Modifiable and non modifiable factors. *Gastroenterology*. 2008;134:1699-714.
7. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003;362:2095-100.

8. Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2007;14:89–96.
9. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:1670–81.
10. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility-molecular mechanisms. *Clin Liver Dis.* 2008;12:915–37.
11. Issa R, Zhou X, Constantinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: Evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology.* 2004;126:1795–808.
12. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001;344:418–23.
13. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122:1303–13.
14. Pares A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol.* 1986;2:33–42.
15. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, et al. Decreasing fibrogenesis: An immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;35:749–55.
16. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004;39:333–42.
17. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology.* 2003;124:105–17.
18. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006;131:1743–51.
19. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2776–83.
20. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39:1647–54.
21. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis-fact or fantasy?. *Hepatology.* 2006;43:S82–8.
22. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology.* 2000;118:655–60.
23. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008;359:2429–41.
24. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: A new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:1346–55.
25. Rimola A, Guevara G, Londoño M, Navasa M, Forn X, García-Retortillo M, et al. Beneficial effects of drugs interfering with the renin-angiotensin system on the development of fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Am J Transplan.* 2003;5:433.
26. 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.
27. Mato JM, Camara 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.
28. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S, For the Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1765–72.
29. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in non alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:396–406.
30. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297–307.
31. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of non alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism.* 2008;57:1711–8.
32. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R. Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. *Hepatology.* 2007;46:1453–63.
33. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved non alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology.* 2003;38:1008–17.
34. Silveira MG, Lindor KD. Treatment of primary biliary cirrhosis: Therapy with choleretic and immunosuppressive agents. *Clin Liver Dis.* 2008;12:425–43.
35. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: A new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med.* 2006;12:671–6.
36. Bustos M, Beraza N, Lasarte JJ, Baixeras E, Alzuguren P, Bordet T, et al. Protection against liver damage by cardiotrophin-1: A hepatocyte survival factor up-regulated in the regenerating liver in rats. *Gastroenterology.* 2003;125:192–201.
37. Friedman SL. Liver fibrosis: From mechanisms to treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;10:812–4.