



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hígado

Hígado graso no alcohólico

Raúl Bernal-Reyes

Subdirector de la Coordinación de Investigación en Salud,
Secretaría de Salud, Hidalgo.

■ Introducción

El interés y el avance del conocimiento en el hígado graso no alcohólico (HGNA) son crecientes. Su elevada prevalencia a nivel mundial lo ubica ya como la enfermedad hepática más común y todo indica que va en aumento. En México en particular, la preocupación es mayor, dado que estudios recientes revelan que la población mexicana parece ser más susceptible a esta enfermedad.¹ Durante la pasada *Digestive Disease Week* (DDW) celebrada en Chicago en mayo se presentaron muchos trabajos sobre el HGNA. A continuación se ofrece una selección de algunos de los más interesantes.

■ Epidemiología

Con base en el análisis de los resultados de la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) se compararon dos periodos (1988-1994 y 2005-2008) que incluyeron 25 536 adultos residentes en Estados Unidos para evaluar la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico (SM) y se encontró que la obesidad aumentó del 21.7% al 33.2% de la población y que la obesidad visceral (la que más se relaciona con el HGNA) se incrementó del 32.5% al 51.4%. De igual forma, se observó un incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) del 5.5% al 9.11%, resistencia a la insulina del 23% al 35% e hipertensión arterial del 22.6% al 34%. Como efecto de lo

anterior se duplicó la prevalencia del HGNA de 5.5% a 11% y de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) de 0.65% a 1.1%. Los autores de esta revisión concluyeron que tanto la obesidad como la DM predijeron en forma independiente la presencia de HGNA y EHNA y que, de continuar esta tendencia, en dos décadas más la prevalencia podría llegar al 50%.²

La DM es un componente del SM que se vincula con mucha frecuencia con el HGNA y compromete el pronóstico de estos pacientes; así lo demostró el grupo del Dr. Lindor en un seguimiento de casi 12 años de una cohorte de 302 pacientes con HGNA, en la cual observaron mayor morbimortalidad en aquellos que además tenían DM.³ Sin embargo, hasta el 40% de los sujetos con HGNA puede no padecer SM; este subgrupo de enfermos es habitualmente más joven, con menor IMC, predominio del sexo masculino y hemoglobina elevada, la cual por cierto se correlaciona con fibrosis avanzada y puede ser un buen indicador para considerar la biopsia hepática.⁴ Otra entidad clínica relacionada a menudo con el HGNA es la enfermedad coronaria y al respecto un grupo coreano estudió a 4 023 voluntarios con un promedio de edad de 57 años, cuyo consumo de alcohol era menor de 20 g al día, sin hepatopatías ni cardiopatías conocidas. Se sometieron a ultrasonido, tomografía computarizada y pruebas de laboratorio para identificar hígado graso y calcificaciones coronarias. Se encontraron calcificaciones en el 32% de la muestra y se

Correspondencia: Justo Sierra No. 116, Col. Periodistas, C.P. 42060, Pachuca, Hidalgo. Tel.: 718 2240. **Correo electrónico:** raulber@yahoo.com

observaron elevaciones de alanino-amino-transferasa (ALT). Las concentraciones de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y el HGNA estaban directamente vinculadas con la presencia de estas calcificaciones, al igual que otros factores de riesgo ya conocidos como edad, sexo masculino, índice de masa corporal (IMC) elevado, hipertensión arterial (HTA), DM y elevaciones de colesterol, triglicéridos y colesterol de alta densidad (HDL). Los autores concluyeron que el HGNA es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria asintomática.⁵ Estos resultados coinciden muy bien con el resultado de un trabajo mexicano en el cual se encontró un aumento significativo del número de células progenitoras del endotelio vascular entre sujetos con HGNA, además de una correlación entre los mayores niveles y el mayor daño hepático. Con esos resultados se propuso que el incremento de estas células puede indicar que existe un proceso activo de reparación endotelial en estos sujetos, como respuesta a sus propias condiciones metabólicas que incrementan en grado considerable su riesgo cardiovascular.⁶

■ Fisiopatología

En fecha reciente se ha propuesto que el microbioma intestinal puede ser un factor determinante en la aparición y progreso del HGNA. Se sabe que hay diferencias en la flora intestinal de los pacientes con HGNA y así se confirmó en un estudio con población pediátrica, en el cual se incluyó a 12 niños obesos con HGNA y se compararon con 26 niños sanos. Se analizó su materia fecal y se encontró que los niños con HGNA tienen mayores poblaciones de *Proteobacterias*, *Bacteroides*, *Actinobacterias* y *Lentisphaerae*. También se encontró un aumento significativo de la producción de ácidos grasos de cadena corta y alcohol, con lo cual se propone que el microbioma de los pacientes con HGNA es más eficiente en la producción de energía, lo que favorece el aumento de los depósitos de grasa y puede agregarse al reconocido potencial hepatotóxico del alcohol.⁷ La progresión de la enfermedad de simple esteatosis a cirrosis y luego al hepatocarcinoma guarda aún muchos secretos. Se desconoce con precisión por qué algunos pacientes permanecen toda su vida sólo en la fase inicial y otros tienen una evolución más grave; algunos de esos secretos empiezan a despejarse. En dos trabajos presentados en la DDW se señalaron algunos marcadores de

este avance de la enfermedad, entre los cuales destacan TLR4, MyD88 e IL-17, los cuales se expresan en forma predominante en los casos que tienen mayor inflamación y fibrosis y se propone buscar la manera de inhibirlos para reducir el avance de la enfermedad.^{8,9}

La obesidad central se vincula de modo predominante con el HGNA; en estos casos, el depósito de grasa a nivel visceral es mayor que en la obesidad periférica. Este hecho es relevante, ya que parece desempeñar una función importante en la fisiopatología del hígado graso y así lo señalan tres interesantes trabajos que revelan una concentración mayor de agentes proinflamatorios, algunas enzimas e incluso cortisol en la grasa visceral y se ha propuesto que estos agentes contribuyen de manera directa en la fisiopatología del HGNA.¹⁰⁻¹²

■ Diagnóstico

El diagnóstico oportuno y la determinación de fibrosis son todavía un problema a resolver en el HGNA; el mejor método diagnóstico es aún la biopsia hepática, si bien su realización tiene muchos inconvenientes. Por ello se han propuesto otros métodos no invasivos que permiten determinar el avance de la enfermedad, aunque hasta el momento ni los de imagen ni los bioquímicos han superado a la biopsia. Es por ello que recientemente se han propuesto algunas pruebas de aliento que no son invasivas.¹³ En la pasada DDW se presentó un trabajo en el que se utilizó una prueba de aliento con metacetina, la cual mostró una sensibilidad de 82% y especificidad de 80%, con una muy buena correlación entre el resultado de la prueba a los 20 y 60 min con la fibrosis observada en las biopsias de los pacientes estudiados, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.689 y 0.806, respectivamente.¹⁴

■ Tratamiento

Derivado del estudio PIVENS, que fue comentado en la pasada edición de ECOS,¹⁵ en el cual se observó una respuesta parcial al uso de vitamina E (VE), se estudió a un subgrupo de pacientes para determinar marcadores o factores de predicción de esta respuesta en pacientes con EHNA. Se integraron tres grupos: uno con quienes respondieron favorablemente a la VE, otro con aquellos que no mejoraron y el último con quienes recibieron

placebo. Se observó una reducción de marcadores de estrés oxidativo entre los que mostraron mejoría histológica y un descenso de los niveles de esfingomielinasa se correlacionó directamente con la mejoría histológica. Por otra parte, se correlacionó la presencia de algunos metabolitos de la microbiota intestinal (ácido indolpropiónico y fenilpropionato) en las muestras pretratamiento con una buena respuesta a la VE. Por lo anterior, se propone que estos metabolitos son marcadores y factores de predicción de buen pronóstico en los sujetos elegibles para tratamiento con vitamina E.¹⁶

Entre las novedosas terapéuticas propuestas para el hígado graso destacan el café, cuyo consumo cuando menos de una taza al día evita la progresión de la fibrosis en el HGNA,¹⁷ la melantonina, que logra mejorar los patrones bioquímicos;¹⁸ además, se confirma lo ya expuesto con anterioridad, en cuanto a que el consumo de pequeñas cantidades de alcohol reducen el avance de la fibrosis en estos pacientes debido a una menor expresión a nivel hepático de los genes relacionados con la fibrosis.¹⁹ Aunado a este trabajo y a favor del consumo de vino tinto, se presentó otro en el cual se evaluó en un cultivo celular el efecto del resveratrol, que es un componente de las uvas y que redujo la intensidad de la fibrosis, al modular la expresión de los genes que participan en el metabolismo hepático de lípidos y glucosa.²⁰

A nivel experimental son muchas las propuestas de trabajos en ratas y cultivos celulares que exploran diferentes pasos del proceso inflamatorio y tratan de limitar la fibrosis. Destaca el uso de agua enriquecida con hidrógeno, la cual reduce en apariencia la lipogénesis hepática y el estrés oxidativo.²¹ Otro grupo italiano, que complementa un trabajo presentado el año anterior, logra documentar en un modelo animal que un compuesto con silimarina, fosfolípidos y vitamina E logra mejorar el daño hepático mediante un efecto antioxidante, con lo cual se reducen tanto la esteatosis como la producción de óxido nítrico.²²

Por último, en una revisión sistemática del tratamiento del HGNA se concluyó que no hay todavía un estudio a gran escala, de alta calidad ni de largo plazo, que permita recomendar un tratamiento de elección y que eso está por definirse.²³

Referencias

- Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Canizales-Quinteros, et al. APN-PLA3 gene polymorphism is associated with nonalcoholic fatty liver disease in mexican patients. Sesión de carteles presentada en DDW 2010; mayo 1-5; New Orleans, LA. S 1855.
- Stepanova M, Afendy M, Vernon G, et al. Components of metabolic syndrome and the rising prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis in the United States. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1923.
- Treepasertsuk S, Enders F, Lindor K. Type 2 diabetes increases the mortality among patients with non alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1924.
- Yilmaz Y, Senates E, Ayyildiz T, et al. Characterization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1926.
- Kim D, Ray W, Jung M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a harbinger of subclinical coronary artery disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1916.
- Mendez-Sanchez N, Gutierrez-Grobe Y, Kobashi-Margain R, et al. The role of endothelial progenitor cells in non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1929.
- Michail S, Kenche H, Homer D, et al. Gut microbial profile in pediatric non alcoholic fatty liver disease. Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 649.
- Nagaya T, Tanaka M, Kimura T, et al. Enhanced expression of toll-like receptor 4 and MyD88 is associated with disease progression in human nonalcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1996.
- Xiong M. Interleukin-17 integrates hepatic steatosis and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Mo 2028.
- Candia R, Riquelme A, Baudrand R, et al. Potential role of over expression of 11-hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in visceral adipose tissue and portal hypercortisolism in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 736.
- Sharma H, Estep JM, Armistead D, et al. Expression level for miRNA processing enzymes DICER1, RNASEN, and DGCR8 are increased in the visceral adipose tissue of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Mo 2022.
- Estep JM, Sharma H, Vernon G, et al. Expression level of IL-20, mTOR, IL-13RA1, and SEMA4C are increased in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic steatohepatitis while there is decrease in the expression levels of their regulatory mirnas. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1905.
- Park GJ, Wiserman E, George J, et al. Non-invasive estimation of liver fibrosis in Non-alcoholic fatty liver disease using the (13) C-caffeine breath test. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 (in press).
- Fierbinteanu C, Tribus L, Petrisor A, et al. Role of 13C-methacetin breath test for noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 651.
- Bernal-Reyes R. Hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75 (Supl. 1):181.
- Chen J, Joyce A, Sanyal A. Metabolomic profiling to define predictors of response to vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 733.
- Tillmann H, Pang H, Dellinger A, et al. Coffee's beneficial effect on liver disease confirmed in NASH cohort, but only partially confirmation of in vitro pre-described differentially expressed genes in this patient cohort. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1921.
- Gonciarz M, Konturek S, Bielanski W, et al. The pilot study of 3-month course of melatonin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 648.
- Moylan C, Dellinger A, Pang H, et al. Modest alcohol consumption attenuates expression of fibrosis-associated genes in patients with non-alcoholic fatty liver Disease (NAFLD). Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 985.
- Steri R, Hebs C, Schubert-Zsilvecz M, et al. Resveratrol reduces hepatic fat accumulation by modulating farnesoid X receptor signaling. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Sa 2062.
- Kawai D, Takaki A, Yasunaka T, et al. Hydrogen rich water prevents progression of NASH and accompanying hepatic tumorigenesis in mice. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Mo 2030.
- Grattagliano I, Diogo C, Ferri D, et al. The silybin-phospholipids-vitamin E complex protect against fatty degeneration, nitrosative and oxidative stress in rat models of liver steatosis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1915.
- Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, et al. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis-systematic review. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Mo 2035.