



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y PÁNCREAS

Hígado graso, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica

Fatty liver, alcoholic steatohepatitis, and non-alcoholic steatohepatitis

R. Bernal-Reyes

Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hgo.

Entre los temas emergentes de mayor interés en la patología gastrointestinal se encuentran la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y ahora la microbiota; de modo coincidente, todos éstos favorecen la patogénesis del hígado graso no alcohólico (HGNA), que es un problema relacionado con alta morbimortalidad. Los trabajos presentados en la pasada *Digestive Disease Week 2012* en San Diego que abordaron estos temas son numerosos; en contraste, los trabajos que hacen alusión al daño hepático por alcohol fueron muchos menos.

Alcohol

Destacan apenas tres trabajos, el primero de ellos el de un grupo sueco¹ en el cual se comparan los patrones de consumo de alcohol de pacientes con cirrosis por alcohol y alcohólicos sin daño hepático y se observó lo siguiente: la edad de inicio del alcoholismo (16 años) y la duración en años de consumo (39 años) fueron similares en ambos grupos; el número de días bebiendo fue mayor en los cirróticos (5,168 vs 3,408); el número de bebidas consumidas "de por vida" fue similar (42,614 vs 42,400 unidades); pero el número de bebidas por día fue diferente (9 vs 13); las mujeres con cirrosis consumieron menos unidades por día que los hombres. Se concluyó que el número de días bebiendo es un determinante del daño hepático y se confirma la mayor susceptibilidad de las mujeres al daño por alcohol.

Dos trabajos más realizados en modelos murinos destacan la relación del daño hepático por alcohol con el tipo de dieta. En el primero se reitera que la dieta rica en fructosa induce a la obesidad y magnifica el daño hepático por alcohol², lo cual es de suma importancia en virtud de que en nuestro medio el consumo de alimentos y bebidas endulzados con fructosa es creciente, por ser éste un azúcar industrializado de muy bajo costo, pero con notables efectos nocivos sobre la salud. El segundo trabajo³ demuestra que el consumo de alcohol y grasas insaturadas favorece el daño hepático mediante el aumento de la permeabilidad intestinal a las endotoxinas bacterianas, las cuales tienen un potencial hepatotóxico.

HGNA

Genética

Un grupo multicéntrico llevó a cabo una interesante investigación genética en biopsias hepáticas de 56 pacientes con HGNA; de ellas se extrajeron DNA y RNA para evaluar la regulación epigenética que afecta los patrones de expresión de genes en pacientes con HGNA y encontraron 1,143 genes con expresión diferencial significativa; no obstante, más allá de este hallazgo, este primer estudio genómico de pacientes con HGNA abre la puerta a una nueva línea de investigación que seguramente en los próximos años permitirá avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad⁴.

Autor para correspondencia: Justo Sierra No. 116, Col. Periodistas, Pachuca, Hgo., México. C.P. 42060. Teléfono: (771) 711 5681, 718 2240. Correo electrónico: raulber@yahoo.com (R. Bernal-Reyes).

Epidemiología

Desde hace tiempo se sabe que la población de origen "hispano" tiene mayor susceptibilidad al HGNA y todo parece indicar que en particular la población de origen mexicano muestra un riesgo mayor; esto se confirmó en el trabajo de un grupo de Los Ángeles⁵ en el cual se comparó a una población de mexicanos con puertorriqueños y dominicanos y se observó que la prevalencia de HGNA fue mayor entre los mexicanos (32.9%) y menor entre los caribeños (18.9% y 15.8%, respectivamente).

Por otra parte, en el Condado de Olmsted se realizó un interesante análisis retrospectivo de registros de necropsias de muertes por accidentes, suicidios u homicidios y se dividió en tres etapas: a) 1981-1990, n = 129; b) 1991-2000, n = 140; y c) 2001-2010, n = 196, con un promedio global de edad de 37 años y sin diferencias notables en cuanto a la distribución por sexo. Entre los resultados más interesantes se observó que en el curso de los últimos 30 años aumentó de manera progresiva el promedio de IMC (23.9 ± 4 a 27.8 ± 9), prevalencia de obesidad (10.6% a 29.1%), esteatosis (15% a 44:3%) y EHNA (1.6% a 4.1%)⁶.

En la actualidad se considera que el HGNA es la expresión a nivel hepático del SM. Con la finalidad de confirmarlo, el grupo de Younossi revisó una cohorte de 9,217 adultos del programa NHANES III de 1988 a 1994 y encontró 2,325 (25%) casos con HGNA. En esta muestra tan amplia se confirmó que el HGNA se vinculó de manera independiente con mayor edad, género masculino, origen hispano, mayor IMC, diabetes, hipertensión y dislipidemias; y que la obesidad se correlacionó con mayor mortalidad por causas hepáticas entre los sujetos con HGNA⁷.

Fisiopatología

Para reforzar la importancia de la permeabilidad intestinal a las endotoxinas bacterianas en esta enfermedad, un grupo japonés demostró en un modelo animal que una dieta añadida de lipopolisacáridos (componentes de las membranas bacterianas) se vinculó con una aceleración de la esteatosis hepática y mayor desarrollo de fibrosis⁸.

Por otra parte, la resistencia a la insulina (RI) es un factor muy importante en la fisiopatología del HGNA y la EHNA; así, para contribuir al conocimiento de lo que ocurre en realidad, un grupo de la Universidad de Estambul⁹ comparó a 49 pacientes con HGNA y RI vs 27 sujetos sin RI de acuerdo con el índice de HOMA. Estos investigadores señalaron que la mayor RI se correlacionó con los marcadores serológicos y tisulares de estrés oxidativo, apoptosis y mayor grado de necroinflamación hepática, lo cual tiene importantes implicaciones desde los puntos de vista diagnóstico y terapéutico.

Diagnóstico

En concordancia con el trabajo anterior de la Universidad de Estambul, un grupo estadounidense propuso con buenos resultados la combinación de tres marcadores serológicos de apoptosis y estrés oxidativo (*CK18*, *sFas* y *OxNASH*) que se correlacionaron bastante bien con las biopsias de pacientes con EHNA. Se concluyó que esta prueba tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 91% para el

diagnóstico serológico de EHNA¹⁰, lo cual es una noticia muy alentadora dados los inconvenientes de la biopsia hepática que hasta la fecha es aún el estándar de oro para el diagnóstico.

En la búsqueda de métodos diagnósticos no invasivos se compararon la bioimpedancia, un método de densitometría ósea (DEXA) y la TAC cuantitativa para determinar la composición corporal total y localizada de grasa en 77 pacientes con biopsia confirmatoria de HGNA. Se concluyó que cuando la bioimpedancia muestra un porcentaje de grasa corporal > 40% existe muy buena correlación con mayor esteatosis y mayor actividad de la enfermedad; en contraste, ni la densitometría ni la TAC pudieron predecir la gravedad de la enfermedad¹¹.

En seguimiento a estudios previos, se presentó un trabajo en el cual se insiste en la utilidad de dos métodos no invasivos: la elastografía ARFI y la prueba de aliento con metacetina (MBT). Se estudió a 64 pacientes con diagnóstico de HGNA y se observó buena correlación diagnóstica para EHNA entre ambas pruebas (0.887), con una certeza diagnóstica del 94% para ARFI y 90% para MBT, con lo cual se puede diferenciar a los pacientes con esteatosis de aquellos que ya tienen EHNA¹².

Hoy en día, el diagnóstico no invasivo y el tratamiento eficaz del HGNA son la mayor preocupación de los diferentes grupos que se ocupan del estudio de esta afección; esto explica por qué la mayor parte de los trabajos presentados se enfoca en estas áreas. De manera adicional, se presentaron muchos más trabajos con propuestas de diagnóstico, entre las cuales pueden destacarse algunos como la cuantificación de CD4 que parece ser un marcador muy específico de inflamación hepática¹³; colina libre, que se correlaciona bien con el grado de adiposidad, esteatosis y fibrosis hepática¹⁴; la combinación de CK18, que es un reconocido marcador de HGNA con FGF21 y que incrementa los valores predictivos de la prueba única con CK18¹⁵; y por último, el MFG-E8, que es una proteína relacionada con la actividad de los macrófagos que se eleva en algunos modelos animales y que en 39 pacientes con EHNA se encontró marcadamente elevada en suero, en comparación con las cifras observadas en pacientes con hepatitis crónica y sujetos sanos¹⁶.

Tratamiento

La pentoxifilina se ha propuesto como una opción terapéutica debido a su efecto antifibrótico. Un reciente estudio clínico aleatorizado en 80 pacientes con EHNA seguidos durante un año mostró una buena correlación entre la reducción de marcadores séricos de fibrosis y la mejoría histológica entre los pacientes tratados, a diferencia de aquellos que se trataron con placebo¹⁷.

Entre las novedades terapéuticas se presentó la sitagliptina, que es un inhibidor enzimático que bloquea a la DPP-4 y actúa de forma favorable para reducir la RI, que es una constante en estos pacientes. Su efecto se evaluó en un estudio abierto en 30 pacientes con HGNA y DM que recibieron el compuesto durante cuatro meses y mostraron mejor control de la glucemia, con una reducción de cifras de ALT y AST. Éste es un reporte muy preliminar y, debido al diseño del estudio, no se contó con grupo control, comparación contra placebo ni biopsias comparativas¹⁸.

Otra propuesta novedosa es el ácido glicirretínico, un extracto de origen vegetal capaz de reducir la hepatolipotoxicidad de los ácidos grasos libres, lo cual se demostró en un modelo animal y, al igual que la sitagliptina, es promisorio pero deben esperarse los resultados de estudios clínicos controlados para valorarla mejor¹⁹.

Como parte del curso de posgrado de la AGA, Sanyal presentó una conferencia en la que se revisa de forma excelente el tema y de la cual sobresalen los siguientes puntos:

1. Casi todos los pacientes con HGNA se encuentran en las fases iniciales de la enfermedad y el riesgo de cirrosis es mayor en aquellos en quienes ya hay inflamación y fibrosis.
2. El género femenino, mayor IMC y mayor edad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis.
3. Entre los diferentes marcadores serológicos para determinar el avance de la EHNA destaca la citoqueratina 18 (CK18) como uno de los más promisorios.
4. La técnica de resonancia magnética para determinar la relación grasa-agua en el hígado tiene buena sensibilidad (96%) y especificidad (93%) para detectar esteatosis, cuando es > 20%
5. Respecto de la indicación de biopsia hepática ante la sospecha clínica y bioquímica de HGNA, ésta se justifica sólo en caso de que se pretenda utilizar fármacos con potencial efecto tóxico (tiazolidinedionas), para confirmar el diagnóstico; en caso contrario no es necesario hacerla y pueden utilizarse medicamentos inocuos como la vitamina E.
6. La reducción de peso de 10% es la medida terapéutica inicial; debe restringirse el consumo de azúcares refinados y grasas saturadas y aumentar el contenido de fibra para reducir la RI.
7. El ejercicio es un complemento importante porque aumenta la capacidad oxidativa del músculo estriado y el consumo de ácidos grasos para la oxidación; de ese modo se reducen los depósitos de ácidos grasos y triglicéridos y la RI.
8. A pesar de los notables avances, aún no existe un tratamiento definido de utilidad comprobada en todos los casos.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nielsen J, Olafson S, Bergmann O, et al. Lifetime alcohol intake and the alcohol consumption in patients with alcohol liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1604.
2. Song M, Chen T, McClain C. Chronic alcohol drinking exacerbates liver injury in high fructose diet fed mice. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1604.
3. Kirpich I, Feng W, Whang Y, et al. The role of ethanol and unsaturated fat diet mediated intestinal inflammation in the disruption of intestinal barrier integrity in a model of alcoholic disease. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA, 825.
4. Moylan C, Yang H, Pang H, et al. Epigenetic regulation of gene expression in NAFLD. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 823.
5. Foster T, Fleischman M, Zeb I, Budoff M. Hispanics of caribbean origin have a lower prevalence of NAFLD compared to hispanics of mexican origin: the multi-ethnic study for atherosclerosis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1055.
6. Lee YS, Evans A, Kim D, et al. Prevalence of fatty liver disease: a community-based autopsy study. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1054.
7. Otgonsuren M, Stepanova M, Venkatesan Ch, Younossi Z, et al. Anthropometric and clinical factors associated with overall and liver-specific mortality in subjects with NAFLD. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1043.
8. Fukunishi S, Tsuda Y, Tsuchimoto Y, et al. Lipopolysaccharides accelerated hepatic steatosis on the development of NAFLD in Zucker rats. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1951.
9. Canbakan B, Senturk H, Tuncer M, et al. Insulin resistance is associated with increased apoptosis and oxidative stress in NAFLD. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1052.
10. Alkhouri N, Abu-Rajab TI, Yerian L, et al. Prospective evaluation of the combination of markers of hepatocyte apoptosis and oxidative stress in identifying NASH. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 933.
11. Ilyas J, Greenson J, Jabobson J, et al. Body fat estimation and its association with NAFLD. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1049.
12. Braticevici CF, Tribus L, Usvat R, et al. Role of 13C-methacetin breath test and acoustic radiation force impulse sonoelastography for non invasive evaluation of non alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su1957.
13. Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, et al. Soluble CD4 are a useful hallmark of liver inflammation and predictor for progression of fibrosis in NASH. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1044.
14. Imajo K, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al. Relationship between the plasmatic concentrations of free choline and parameters of adiposity and histological findings in patients with NAFLD. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1032.
15. Shen J, Lik-Yuen H, Wong G, et al. Non-invasive diagnosis of NASH by combined serum biomarkers. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; 2012, San Diego, CA. 936.
16. Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. Serum milk fat globular protein EGF-8 level in nonalcoholic steatohepatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1035.
17. Zein C, Lopez R, Yerian L, et al. Pentoxifylline improves non-invasive serum markers of fibrosis: combined results from 2 randomized, placebo- controlled trials. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 932.
18. Tomeno W, Yoneda M, Imajo K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (Dpp-4) inhibitor (sitagliptin) as a novel treatment agent for nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1037.
19. Li Y, Zhang X, Wang G, et al. Glycyrrhetic acid prevents free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by upregulating GRP78 expression. Sesión de trabajos libres orales presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA.695.