



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## HEPATOLOGÍA I

# Hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica

R. Bernal-Reyes

Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hidalgo

Recibido el 25 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

La enfermedad por hígado graso no alcohólica es la hepatopatía más frecuente en los Estados Unidos y los casos aumentan en proporciones epidémicas en casi todo el mundo; ello explica el gran número de trabajos que se presentaron este año sobre el tema en la DDW de Washington.

En cuanto a la hepatitis alcohólica, aunque es un tema vigente, la proporción de trabajos presentados fue menor. En este texto revisaremos, en la primera parte, algunos trabajos de hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y posteriormente los correspondientes a hepatitis alcohólica.

## Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica

### Epidemiología

Se considera que en la mayoría de los casos de HGNA el sobrepeso y la obesidad son importantes factores de riesgo y frecuentes integrantes del cuadro clínico; sin embargo, hay un grupo minoritario de pacientes que tienen peso normal, lo cual parece ser más frecuente en algunos países asiáticos. Así lo confirmó un estudio japonés que reportó en una cohorte con seguimiento de 20 años que en promedio 43% de 4,103 pacientes con HGNA no era obeso;<sup>1</sup> otro estudio de Turquía señala algunos rasgos epidemiológicos de 483 pacientes con HGNA: 7.6% de ellos no eran obesos, eran más jóvenes y con menor prevalencia del Síndrome Metabólico (SM); tenían menos fibrosis y mayores niveles de Hb ( $13.2 \pm 1.2$  vs.  $15.3 \pm 1.5$ ,  $p < 0.001$ ), dato que parece correlacionarse con más daño histológico.<sup>2</sup>

En relación con HGNA y alcohol, en un interesante trabajo un grupo japonés logró establecer que el consumo moderado de alcohol en hombres puede tener un efecto protector contra el HGNA, rompiendo así con muchos paradigmas al respecto; lamentablemente para ellas, este efecto no se observó en mujeres, en quienes un consumo de 10 a 20 g/día puede tener efectos más nocivos.<sup>3</sup>

Se ha mencionado con insistencia que muchos de los casos de cirrosis hepática (CH) y hepatocarcinoma (HCa) criptogénicos podrían en realidad ser casos de HGNA no diagnosticados. Para evaluar esta posibilidad en la Clínica Mayo se realizó un estudio comparativo entre pacientes con HCa criptogénico, HCa por EHNA y HCa por virus C, y se observaron algunas coincidencias interesantes, como que la prevalencia de SM fue similar en los casos de HCa criptogénico y los relacionados con EHNA, así como que todos los componentes del SM fueron más frecuentes en HCa criptogénico que en los relacionados con el virus C. Estos resultados apoyan la hipótesis de que muchos casos “criptogénicos” son en realidad casos subdiagnosticados de CH por EHNA que evolucionaron a HCa.<sup>4</sup>

Sobre el tema de trasplante hepático (TH) en HGNA, en otro trabajo se analizó la frecuencia de TH por EHNA o por CH criptogénica en niños y adultos jóvenes con obesidad desde 1987 a 2012; se destacó un incremento progresivo de ambas causas con predominio cada vez mayor de los casos de EHNA.<sup>5</sup>

La causa de muerte más frecuente en los pacientes con EHNA es de origen cardiovascular y menos hepática; los

Autor de correspondencia: Justo Sierra 116, Col. Periodistas, C.P. 42060, Pachuca, Hgo. Teléfono: (771)7182240.

Correo electrónico: raulber@yahoo.com (R. Bernal-Reyes)

detalles de esta relación no son del todo conocidos. Al respecto, un grupo coreano comparó a pacientes con y sin HGNA que fueron sometidos a un rastreo de calcificaciones en arterias coronarias con TAC y concluyeron que el HGNA *per se* favorece la instalación temprana de ateromas e induce la progresión más acelerada de la enfermedad coronaria.<sup>6</sup>

### Fisiopatología

La progresión de HGNA a EHNA puede ocurrir en poco más de un tercio de los pacientes y las causas no son del todo claras. Hay por ahora muchas hipótesis y una de ellas apunta hacia la activación de los macrófagos hepáticos; así lo demostró el trabajo de Patel,<sup>7</sup> quien comparó la población de macrófagos en HGNA y EHNA, y demostró que la población de macrófagos CD68 es mayor en HGNA y EHNA que en obesos sin daño hepático, y además que a mayor fibrosis disminuyen los macrófagos CD14+ y aumentan los CD163+ que tienen efecto profibrótico, hecho que a su vez fue corroborado por Singh y cols. en otro trabajo similar.<sup>8</sup>

El receptor Farnesoide X (FXR) es un receptor nuclear que participa en el metabolismo de ácidos biliares, lípidos y carbohidratos, y hasta en la respuesta inflamatoria; recientemente ha demostrado que es capaz de reducir la fibrosis en EHNA. El grupo del Dr. Younossi presentó un trabajo que refuerza esta teoría y confirma que la modulación del receptor FXR puede reducir la beta oxidación y la lipogénesis, lo cual ratifica su potencial terapéutico.<sup>9</sup>

La posible relación entre la microbiota y el HGNA ha sido mencionada con anterioridad; la evidencia gradualmente se va acumulando. Así lo señaló durante el Curso de Posgrado de la AGA en Washington la Dra. Anna Mae Diehl quien mencionó que un aumento de la permeabilidad intestinal y otro de la producción de ácidos biliares promueven la aparición de EHNA, fibrosis y HCa. Sin embargo, la relación entre el HGNA y el SM con la sobrepoblación bacteriana (SPB) no ha sido bien documentada; de ahí la importancia del trabajo de la Cleveland Clinic en el que se compara la prevalencia de HGNA y SM en pacientes con y sin SPB. Los resultados revelaron que ambas patologías fueron más frecuentes en los pacientes con SPB y de acuerdo con el análisis de regresión logística se pudo determinar que la SPB es un factor de riesgo independiente para HGNA y SM.<sup>10</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico oportuno y preciso de la fibrosis por métodos no invasivos sigue siendo una línea de investigación prioritaria en HGNA y al respecto el grupo de la Cleveland Clinic presentó un trabajo en el cual estudiaron a 61 pacientes con fibrosis de diferentes etiologías y correlacionaron las biopsias con la prueba de aliento con isopreno, un compuesto orgánico volátil endógeno derivado del colesterol; encontraron que a mayor grado de fibrosis existen menores niveles de isopreno, con lo que concluyen que éste es un potencial y novedoso biomarcador de fibrosis avanzada<sup>11</sup> que podría ser muy accesible.

Se presentaron otros trabajos que proponen nuevos marcadores no invasivos y que no se mencionan aquí porque la mayoría está en fases incipientes de su investigación, estudiaron pocos pacientes o bien utilizaron sofisticadas

técnicas de costo elevado y poca disponibilidad; todos ellos deberán confirmar sus resultados iniciales en estudios más amplios antes de ser recomendados.

### Tratamiento

A pesar de notables esfuerzos y múltiples resultados en su mayoría alentadores, no se dispone aún de un medicamento específico para la EHNA. Los resultados son muy variables y no siempre reproducibles; los mejores se han observado en esteatosis e inflamación, aunque menos en fibrosis, pero sobre todo parece ser que los resultados son muy dependientes de las condiciones propias de cada sujeto, por lo que cada vez se insiste más en que el tratamiento deberá ser individualizado para cada paciente en particular.

El objetivo primario de todo tratamiento debe ser detener y revertir la fibrosis que es el principal predictor de mal pronóstico, tal como lo demostró en uno de sus últimos trabajos el entrañable Paul Angulo.<sup>12</sup> En ese contexto, se presentó en la DDW 2015 un interesante meta-análisis en el cual se revisaron los ensayos clínicos controlados de 1990 a 2014 dirigidos de manera primaria al tratamiento de la fibrosis y la degeneración globoide, y secundariamente a la esteatosis, la inflamación y los eventos adversos serios. Apenas se logró reunir nueve trabajos de buena calidad que comparaban cuatro alternativas: pentoxifilina, ácido obeticólico, vitamina E y tiazoledinedionas. Derivado del análisis se concluyó que por ahora pentoxifilina ofrece a algunos pacientes los mejores resultados en fibrosis y las tiazoledinedionas en la degeneración globoide.<sup>13</sup>

### Hepatitis alcohólica

Destacaron dos trabajos. El primero de ellos confirma que una vez controlados otros factores de riesgo como edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo, la obesidad *per se* aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con hepatitis alcohólica (HA) (OR 3.7; IC 95%: 2.1-6.8);<sup>14</sup> el segundo analizó los resultados del trasplante hepático antes de los 6 meses obligados de abstinencia alcohólica en casos graves de HA y concluyó que en casos de un primer episodio grave de HA, el trasplante es factible y ofrece inmejorables índices de sobrevivencia a 6 y 24 meses (100 y 90%) con cifras de recidiva alcohólica hasta de 30%, muy similares a las observadas en series en las que se exige la abstinencia cuando menos 6 meses antes del trasplante.<sup>15</sup>

### Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Akahane T, Akahane M, Fukui K. Changes in fatty liver over the past 20 years: association with lifestyle-related disease.

- Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1049.
2. Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1817.
  3. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. The longitudinal association between alcohol consumption and fatty liver in Japanese subjects. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1039.
  4. Dhanasekaran R, Rizvi Z, Giama N, et al. Undiagnosed nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is responsible for a significant proportion of cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC). DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Sa1858.
  5. Alkhouri N, Hanouneh I, Zein N, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in children and young adults. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1038.
  6. Kim D, Kwan M, Park H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of progressed coronary artery calcification: a longitudinal study. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1035.
  7. Patel V, Almenara J, Mirshahi F, et al. Macrophage phenotypes in humans with NAFLD. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1804.
  8. Singh T, Matloob A, Saha P, et al. Markers of macrophage activation and survival correlate with the presence of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1806.
  9. Mehta R, Koenig A, Younoszai Z, et al. Effects of Farnesoid X receptor (FXR) agonist on expression of genes that regulate fatty acid metabolism in hepatocyte model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1808.
  10. Fialho A, Fialho A, Thota P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome are associated with small intestine bacterial overgrowth. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1041.
  11. Alkhouri N, Singh T, Matloob A, et al. Isoprene in the exhaled breath is a novel biomarker for advanced fibrosis in patients with chronic liver disease. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. 902.
  12. Angulo P, Kleiner DE, Damm-Larsen S, et al. Liver fibrosis but no other histologic features associates with long-term outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 29 pii: S0016-5085(15)00599-5 doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
  13. Singh S, Khera R, Allen A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1040.
  14. Mendu A, Yedlapati SH, Makdissi R, et al. Impact of obesity on mortality in alcoholic hepatitis. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. Su1815.
  15. Lee BP, Victor DW, Ghobrial M, et al. Early liver transplantation in severe alcoholic hepatitis: A multicenter, retrospective, cohort study. DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW 2015. 361.