



HÍGADO

Fibrosis hepática: ¿Qué hay de nuevo en diagnóstico y tratamiento?

D. Kershenobich

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 26 de mayo de 2017; aceptado el 22 de junio de 2017

La elastografía es el método de imagen más común para evaluar la fibrosis. Es rápido, ambulatorio y con un amplio margen de calificación (2.5-75 kPa), con muy aceptable reproducibilidad intra e interobservador que ha sido validado mundialmente en grandes cohortes de enfermedad hepática, incluidas hepatitis B, hepatitis C, hígado grado y enfermedad autoinmune, entre otras.

La recomendación de la American Association of Gastroenterology sugiere un valor de cohorte de 12.5 kPa para detectar cirrosis; en pacientes con hepatitis crónica B, el corte es de 11 kPa. En pacientes con cirrosis hepática compensada se sugiere un valor de cohorte de 19.5 kPa para identificar la presencia endoscópica de várices esofágicas. En pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y alto riesgo de cirrosis se prefiere la elastografía con resonancia magnética.¹

¿Qué viene a futuro? En un trabajo muy interesante de Zobair M y colaboradores realizado en el centro de enfermedades hepáticas de Virginia, Distrito de Columbia, en tejido hepático y suero de 66 pacientes con diagnóstico histológico de esteatosis hepática no alcohólica y fibrosis > 2, se cuantificó la colágena usando la técnica de morfometría computarizada y se buscaron fosfoproteínas y biomarcadores asociados con fibrosis y colágena. El análisis multivariado

mostró que la proteína S dependiente de potasio ($p = 0.0001$), la isoforma 1 del polipéptido 5 de la inmunoglobulina lambda (CD179B) ($p = 0.03$), y la apolipoproteína 1 ($p = 0.003$) se asocian independientemente con fibrosis significativa. Aún más, la glicoproteína ácida alfa 1 ($p = 0.0001$), la apolipoproteína C-II ($p = 0.0004$), el componente P de amiloide sérico ($p = 0.045$) y la tetranectina ($p = 0.003$) se asocian independientemente con el porcentaje de colágena.

Las proteínas fosforiladas de señalización hepática eIF4E S209 ($p = 0.0008$), MEK1/2S217/221 ($p = 0.0001$), AMPK alfa1 S485 ($p = 0.03$) y PDK1 S241 ($p = 0.03$) se relacionan con fibrosis significativa; y CREB133 ($p = 0.0003$), ciclina B1 ($p = 0.0000$) y P90RSK T359/S363 ($p = 0.003$) se vinculan con el porcentaje de colágena hepática. Interesantemente, la apolipoproteína H se correlacionó con ciclina B1, eYF4E S209, YL-10, PDK1 S241 y P90RSK T359-S363 en tejido hepático. En cambio AGP-1 en suero se correlacionó con IL-10, PDK1 S241 y P90RSK T359/363. La proteína sérica S correlacionó con P90RSK T359/S363 en el hígado.²

Los autores concluyen que las mediciones proteómicas simultáneas en suero y tejido hepático indican una vía de señalización común que involucra la resistencia a insulina (PDK1), la vía de señalización MAPK/ERK (P90RSK) aglutinación de plaquetas (apolipoproteína H) y enfermedad

cardiovascular (AGP-1) en pacientes con NASH y fibrosis significativa.²

Los marcadores subrogados que predicen complicaciones son necesarios para aprobar nuevas terapias para NASH. En un estudio de varias instituciones de Estados Unidos, París y España, cuyo objetivo fue buscar asociaciones entre cambios histológicos con progresión en pacientes con NASH y fibrosis avanzada, se incluyeron pacientes adultos con NASH y fibrosis avanzada (estadios Ishak 3-6) que estaban admitidos en un estudio fase 2b de tratamiento con simtuzumab; este estudio se había suspendido a las 96 semanas debido a falta de eficacia. Todas las biopsias hepáticas basales a la semana 48 y semana 96 se clasificaron de acuerdo con los scores de NAS y de Ishak. El contenido de colágena se cuantificó por morfometría y se calculó el score ELF. Se practicaron pruebas de regresión de Cox entre estos indicadores y progresión de la enfermedad (p. ej., progresión a cirrosis en aquellos pacientes que tenían puentes de fibrosis basales) y adjudicación de eventos clínicos (p. ej., descompensación, clasificación para trasplante y muerte en pacientes con cirrosis hepática basal). Los resultados fueron 477 sujetos con puentes de fibrosis ($n = 219$) o cirrosis ($n = 258$) que fueron aleatorizados (mediana de 56 años, 63% mujeres, 68% diabéticas MELD 7 y 51% ($NAS \geq 5$); 68% de los cirróticos tenía un gradiente de presión portal > 10 mm Hg. Después de una mediana de 24.9 meses (rango 0.3-41.4), 47 sujetos, 21.5 con fibrosis en puentes, progresaron a cirrosis. Entre los factores basales, una clasificación de Ishak 4 y mayor contenido de colágena hepática y de ELF se asociaron con progresión. El NAS basal no se relacionó con progresión pero un balonamiento severo en la biopsia hepática aumentó el riesgo. Durante el seguimiento el aumento en la clasificación de Ishak, colágena hepática y ELF se asociaron con progresión a la cirrosis. Los cambios en NAS no fueron significativos, pero el empeoramiento de la inflamación lobular se vinculó con aumento de la progresión. Después de una mediana de 26.7 meses (rango 0.1-42.3), 49 sujetos cirróticos (19%) tuvieron eventos clínicos significativos (ascitis 19, encefalopatía 13, sangrado por várices 6, aparición de nuevas várices esofágicas 4, progresión en el score Child-Pugh o MELD 6, muerte 1). Los factores asociados con progresión de la enfermedad incluyeron niveles basales mayores de colágena hepática y ELF, aumento de estos marcadores con el tiempo y falta de mejoramiento en la clasificación de Ishak. Los cambios en NAS no fueron significativos, aunque la ausencia de mejoría en la inflamación lobular se asoció con mayor riesgo. Con base en este estudio, los autores concluyen que el factor determinante primario de la progresión de la enfermedad en pacientes con fibrosis avanzada debida a NASH es la fibrosis y sus cambios en el tiempo.³

Se presentó también un trabajo titulado Las estatinas disminuyen la progresión de fibrosis, la descompensación de fibrosis y la mortalidad en pacientes con enfermedad hepática crónica. Convencionalmente existen dudas sobre el uso de las estatinas en pacientes con enfermedad hepática crónica debido a disminución de la depuración hepática de las mismas y preocupación de desencadenar descompensación hepática en pacientes con cirrosis. Sin embargo, con frecuencia se ha demostrado que las estatinas reducen la progresión de la fibrosis y la cirrosis en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Con el objetivo de evaluar el rol de las estatinas para disminuir la progresión de fibrosis, la descompensación de

cirrosis y la mortalidad en pacientes con enfermedad hepática crónica, los autores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis hasta octubre 19 de 2016 que permitiera comparar estudios controlados aleatorizados para evaluar los efectos de las estatinas en la enfermedad hepática crónica de cualquier etiología, con especial atención en progresión de fibrosis, desarrollo de descompensación de cirrosis y mortalidad. Incluyeron nueve estudios: dos aleatorizados y siete observacionales, con un total de 166,348 pacientes, de los cuales 40,950 habían usado estatinas y 125,398 no lo habían hecho. El estudio mostró que la administración de estatinas en pacientes con cirrosis de cualquier etiología se asocia con disminución del riesgo de progresión de fibrosis, descompensación y mortalidad.⁴

Singh S. y colaboradores presentaron un estudio acerca de la magnitud y la cinética del cambio de la fibrosis en pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida 12 o 24 semanas después de tratamiento de hepatitis C crónica; el cambio se estimó con mediciones de elastografía. Los autores hicieron una revisión sistemática de la literatura hasta octubre de 2016 e identificaron 24 estudios (2,934 pacientes adultos) de tratamiento con agentes antivirales directos o esquemas a base de interferón. Todos los pacientes se sometieron a elastografía antes del inicio del tratamiento y al menos en una ocasión después de completarlo.

La dureza del hígado declinó 2.4 kPa (-1.7 a -3.0), 3.1 kPa (-1.6 a -4.7), 3.2 kPa (-2.6 a -3.9) y 4.1 kPa (-3.3 a -4.9) al final de tratamiento, 1-6 meses, 6-12 meses y > 12 meses después de terminado el tratamiento, respectivamente. En contraste, no hubo cambio significativo en la dureza hepática en pacientes que no alcanzaron respuesta viral sostenida a los 6-12 meses, -0.6 kPa (-1.7 a 0.5). El descenso en la dureza hepática fue mayor en pacientes que recibieron agentes antivirales directos vs. terapia con interferón: -4.5 kPa vs. -2.6 kPa, $p = 0.03$, y en pacientes que tenían cirrosis vs. aquellos sin cirrosis: -5.1 kPa vs. -2.8 kPa, $p = 0.02$, y niveles elevados de transaminasas previas al tratamiento. Los autores concluyen que la erradicación viral se asocia con un descenso significativo en la dureza hepática, particularmente en pacientes con dureza basal elevada y tratados con agentes antivirales directos. Casi 50% de los que tenían fibrosis avanzada antes del tratamiento pueden tener niveles de dureza hepática postratamiento menores de 9.5 kPa.⁵

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on THE Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017;152:1536-43.
2. Zobair MY, Karrar A, Pierobon M, et al. Association of Serum and Liver Proteomic Profiling on Patients with Non-Alcoholic Fatty

- Liver Disease (NAFLD) Reveals Common Pathways Linking Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Metabolic Abnormalities. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa 1563.
3. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, et al. Changes in Fibrosis, but not the Nafld Activity Score (NAS), are Associated with Disease Progression in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Advanced Fibrosis. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago IL. 354.
 4. Kamal S, Khan MA, Seth A, et al. Statins Decrease the Progression of Fibrosis, Decompensation of Cirrhosis and Mortality in Patients With Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1550.
 5. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, et al. Magnitude and Kinetics of Decline in Liver Stiffness After Anti-Viral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1386.