



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hígado

Hígado graso no alcohólico

Raúl Bernal Reyes

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

De forma gradual, el hígado graso no alcohólico (HGNA) se ha convertido en la hepatopatía más común en el mundo entero y su prevalencia se relaciona directamente con el síndrome metabólico. Esto es de gran interés en países como Estados Unidos y México, donde los componentes de este síndrome son de alta prevalencia. En virtud de su importancia y su aparición como una entidad independiente, el HGNA y sus complicaciones, como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis, ha sido objeto de estudio de muchos grupos a nivel mundial y tanto las publicaciones como los trabajos en congresos se han multiplicado. En la pasada edición de la DDW en Nueva Orleans se presentaron muchos trabajos interesantes sobre el tema y de ellos se presenta en seguida una selección de los de mayor relevancia.

■ Epidemiología

En esta área se presentaron escasos trabajos, pero vale la pena destacar dos de ellos. El primero es de un grupo mexicano que confirma la presencia del alelo G (I148M) del gen PNPLA3 en 39% de los controles y en 50% de los pacientes con HGNA en la población mexicana, lo cual puede explicar por qué este padecimiento tiende a ser más frecuente entre dicha población.¹ Otro protocolo establece en una población de origen mexicano una vinculación entre una variación del gen de la adiponectina (AMP1) y concentraciones elevadas de aminotransferasas, que potencialmente pueden relacionarse con HGNA.²

■ Fisiopatología

El mismo grupo mexicano comparó a 93 mujeres con HGNA y 104 mujeres sin él y las dividió en

premenopáusicas, posmenopáusicas y con ovario poliúístico; estos especialistas encontraron mayor concentración de estrógenos en las sanas y menor en las enfermas, con lo cual infirieron un efecto protector de los estrógenos, lo que explicaría la menor frecuencia de HGNA en mujeres premenopáusicas y una frecuencia mayor en las portadoras de ovario poliúístico.³

■ Diagnóstico

La prueba ideal para el diagnóstico del HGNA es todavía la biopsia hepática; sin embargo, dados sus inconvenientes, se ha intentado buscar métodos alternativos menos cruentos. Por consiguiente, se han desarrollado múltiples índices clínicos y marcadores serológicos tanto en adultos como en niños; en estos últimos en particular se han propuesto el *Pediatric NAFLD Fibrosis Index* (PNFI) y el *Enhanced Liver Fibrosis* (ELH) con resultados aceptables. Con este antecedente, Alkhouri estudió de manera prospectiva a 111 niños con HGNA con ambos métodos por separado y combinados, y los contrastó con la biopsia hepática para establecer el grado de fibrosis; sus resultados son alentadores ya que al combinar ambas pruebas logró predecir la presencia de fibrosis en el 86.4% de los niños con HGNA.⁴

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) es un marcador inflamatorio que se ha relacionado con la gravedad en el síndrome metabólico y se utilizó en otro trabajo para tratar de reconocer en pacientes con HGNA a aquéllos con esteatosis simple de los que ya tenían EHNA; en ese estudio se encontró que al establecer un punto de corte de 0.88 mg/L se lograba marcar dicha diferencia, con una sensibilidad de 85.3%, especificidad de 46.7% y una verosimilitud de 88.1%. Si se confirman

estos resultados, ésta sería una herramienta muy útil y accesible para identificar a los individuos en quienes se justifica la práctica de una biopsia hepática.⁵

De igual manera, en otro trabajo se propuso un modelo predictivo de EHNA en pacientes obesos mediante marcadores biológicos. Para ello se estudió a 78 pacientes sometidos a procedimientos bariátricos y previamente a un panel de 18 pruebas serológicas y biopsia hepática transoperatoria. Se compararon los resultados de aquéllos con esteatosis simple respecto de los que ya tenían EHNA y, mediante un modelo de regresión logística, se determinó que las diferencias más acentuadas ocurrieron con adiponectina, colesterol y visfatina, una citocina que se expresa en tejido graso visceral (ROC = 0.8352). Estos resultados permitirán reconocer en los grupos de riesgo a los sujetos con alta probabilidad de un daño mayor para orientar mejor su estudio y tratamiento.⁶

El grupo de Lindor estudió de manera retrospectiva a 302 pacientes con HGNA para tratar de establecer si la elevada probabilidad de fibrosis establecida por el *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) puede predecir un mal pronóstico (complicaciones cardiovasculares, hepáticas y muerte). Estos especialistas observaron que en un periodo promedio de 12 años, 55 pacientes (18%) desarrollaron complicaciones (siete hepáticas, 2%; 30 cardíacas, 10%; y 39 fallecieron, 13%); con el NFS, 60% mostró baja probabilidad de fibrosis y 40% alta probabilidad. El análisis multivariado reveló que los individuos con mal pronóstico tuvieron en la revisión inicial cifras elevadas de presión arterial y un NFS con alta probabilidad de fibrosis, con lo cual se propuso además este índice como un marcador pronóstico.⁷

■ Tratamiento

Por ahora son pocas las novedades terapéuticas. En realidad, los trabajos más interesantes publicaron nuevos resultados con fármacos ya propuestos con anterioridad. Uno de ellos, ampliamente comentado, fue el estudio PIVENS (pioglitazona, vitamina E y placebo) de Sanyal, quien siguió de manera prospectiva durante 18 meses a 247 pacientes con EHNA y sin diabetes. Los dividió en tres grupos de tratamiento (vitamina E, pioglitazona y placebo), todos con biopsias antes y después del tratamiento, y se observó de manera interesante

una mejoría histológica en el grado de esteatosis (vitamina E, $p = 0.0001$; pioglitazona, $p = 0.0001$) y la EHNA (vitamina E, $p = 0.0008$; pioglitazona, $p = 0.01$). Es pertinente destacar que éste es a la fecha uno de los mejores estudios que se han realizado en un amplio grupo de pacientes, de manera prospectiva y con un buen tiempo de seguimiento; sus resultados reiteran la superioridad (ya notificada) de ambos fármacos sobre el placebo. Sin embargo, hay que reconocer que no en todos los pacientes se identificó la mejoría (34% con pioglitazona y 43% con vitamina E), no se incluyó a diabéticos, no se observó efecto sobre la fibrosis, cuatro pacientes del grupo de vitamina E desarrollaron diabetes y los sujetos del grupo de la pioglitazona ganaron peso. Todo lo anterior obliga a tomar con reserva estos resultados, sin subestimar los efectos secundarios, e insistir en seleccionar de manera cuidadosa a los pacientes elegibles para recibir estas terapias.⁸

A nivel experimental destacaron tres estudios en modelos animales; en uno de ellos se mostró el efecto protector de la silimarina en ratones con HGNA y se propone su uso experimental a nivel clínico.⁹ En otro se señaló que la metformina, además de mejorar la resistencia a la insulina, redujo la absorción intestinal de endotoxinas en ratones alimentados con fructosa, el cual es otro de los mecanismos fisiopatológicos descritos en fecha reciente.¹⁰ En uno más se puso de manifiesto el importante papel de la caspasa 3, cuya actividad se relaciona con apoptosis y fibrogénesis, y se propuso que la inhibición de esta acción puede tener efectos terapéuticos significativos.¹¹

Por último, un estudio italiano evaluó la utilidad de la silimarina combinada con fosfatidilcolina y vitamina E en 125 pacientes con HGNA y en 54 con hepatitis C y esteatosis; el seguimiento fue de un año tras el cual se observó mejoría en las cifras de aminotransferasas y en el índice de HOMA.¹²

De esta revisión destaca que hay avances interesantes en el conocimiento de la epidemiología y fisiopatología, pero que en el diagnóstico aún no se dispone de un estudio que sustituya a la biopsia. En cuanto al tratamiento, todavía no está al alcance un fármaco de uso universal que sea capaz de resolver el problema que representa el HGNA.

Referencias

1. Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Canizales-Quinteros S, et al. APN-PLA3 gene polymorphism is associated with nonalcoholic fatty liver disease

- (NAFLD) in Mexican patients. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1855.
2. Brumbaugh D, Sibbel S, Fingerlin T, et al. Association of a variant in the adiponectin gene with liver enzyme levels in Hispanic-Americans. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1991.
 3. Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Ramos M, et al. The protective effect of estrogens against Non Alcoholic Fatty Liver Disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1854.
 4. Alkhoury N, Carter-Kent C, Alisi A, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1988.
 5. Siramolpiwat S, Pramoolsinsap Ch, Wisedopas N. Usefulness of serum high sensitivity CRP measurement in differentiating between non alcoholic steatohepatitis and simple steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1992.
 6. Bhatia R, Wilkinson S, Parameswaran V, et al. A model using serum biomarkers for predicting non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1863.
 7. Treeprasertsuk S, Enders F, Lindor K. Can NFDL fibrosis score be used as a prognostic predictor for poor outcomes of NAFLD patients? Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1848.
 8. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2010;362:1675-85.
 9. Salamone F, Li Volti G. Silybin enhances mitochondrial function and inhibits NFκB activation in experimental NAFLD. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1830.
 10. Spruss A, Kanuri G, Volynets V, et al. Predictive effect of metformin on the onset of fructose-induced non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in mice. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1831.
 11. Thapaliya S, Berck M, Dixon L, et al. Caspasa 3 inactivation protects against diet-induced fibrosing steatohepatitis. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1832.
 12. Federico A, Andreone P, Ciprian M, et al. Effect of silybin in patients with chronic hepatitis: preliminary results of a multicentre randomized controlled trial vs placebo. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1839.