



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



OBESIDAD

Novedades en hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica

Bernal-Reyes R.

Sociedad Española de Beneficencia en Pachuca, Hgo.

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Epidemiología

Dos interesantes trabajos epidemiológicos fueron presentados recientemente en la DDW de San Diego. El primero analiza la prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en 14,371 adultos entre 18 y 35 años de edad que fueron incluidos en el National Health and Examination Survey (NHANES) en tres periodos: 1988-1994, 1999-2004 y 2005-2010; se excluyeron aquellos sujetos con otras hepatopatías. Se observó un aumento significativo del HGNA del periodo de 1988-1994 (9.6%) al periodo de 2005-2010 (24%), y en este último con un predominio en la población de origen mexicano (35%) y en aquellos con un IMC > 40 (57%). El análisis multivariado reveló como factores de riesgo: mayor edad, sexo masculino y origen mexicano. Se concluye que en Estados Unidos el HGNA se ha triplicado en los últimos 20 años y que afecta ya a un cuarto de la población menor de 35 años.¹

El segundo trabajo analiza la prevalencia global de HGNA por medio del análisis de sus factores de riesgo a partir de datos de la OMS, la Federación Internacional de Diabetes y el Estudio de Impacto Global de las Enfermedades; se incluyeron datos de 194 países; la presunción de HGNA a nivel global en 2010 fue del 20.4% (1.7-79%) y en 2014 del 22.9% (2.3-81%); por regiones la prevalencia en 2014 fue de 9% en África, 18% en el este del Mediterráneo, 21% en el Sureste

Asiático, 22% en Europa, 25.7% en América y 32% en el oeste del Pacífico con importantes costos económicos para los sistemas de salud de todos los países.²

Dos trabajos reportaron detalles del perfil de pacientes no obesos con HGNA:

El primero analizó una cohorte de 126 pacientes con HGNA y los dividió de acuerdo con su IMC en delgados (< 25) y no delgados (> 25); se encontraron 11 pacientes delgados (8.7%) con un promedio de IMC de 22 ± 2.3 vs. 34 ± 5.8 ($p < 0.001$); los pacientes delgados tuvieron peor pronóstico con mayor incidencia de EVC (18 vs. 2%, $p = 0.003$) y menor sobrevivencia (55 vs. 85%, $p = 0.0007$).³

El otro trabajo comparó las características clínicas e histológicas de 51 pacientes obesos con las de 51 no obesos; no se observaron diferencias en la edad, el sexo, la prevalencia de DM y la dislipidemia o TA. El promedio de IMC en no obesos fue de 26.8 y en obesos de 38.4 ($p = 0.0001$), los no obesos mostraron un score de actividad de HGNA (NAS) mayor (4.69 vs. 3.76, $p = 0.01$); con más esteatosis y degeneración balonoide, sin diferencias notables en el grado de inflamación y fibrosis; se documentó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en el 66% de los no obesos y el 45% de los obesos. Se concluye que los no obesos tienen condiciones metabólicas similares a los obesos, pero un grado mayor de esteatosis, degeneración balonoide y EHNA.⁴

Un grupo de la Cleveland Clinic analizó los datos del NHANES en cuatro periodos: 1999-2000, 2001-2002, 2009-2010 y 2011-2012, para investigar la prevalencia de cirrosis asociada con HGNA. En el periodo de 1999-2002, ésta fue del 0.01% y en el 2011-2012 aumentó al 0.12% ($p < 0.05$); de igual forma se observaron aumentos significativos en las prevalencias de obesidad de 29.8 a 36.6%, diabetes de 8.3 a 11.9% y resistencia a la insulina de 34.7 a 42.1%, con una $p < 0.005$ para cada caso.⁵

Fisiopatología

La microbiota intestinal se ha relacionado con múltiples enfermedades y se cree que también tiene un papel relevante en la fisiopatología del HGNA; un grupo canadiense presentó un trabajo en el cual compararon la microbiota de pacientes con HGNA con la de controles sanos;⁶ se incluyeron 28 voluntarios sanos, 15 personas con esteatosis hepática y 24 con EHNA; se utilizaron dos métodos analíticos: "ALDEx" y "Metastats", con los que se documentó una menor densidad de los géneros *Alistripes*, *Coproccoccus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y las familias *Lachnospiraceae* y *Rikenellaceae* en los pacientes con HGNA. De esta forma se confirmó que los pacientes con HGNA si tienen disbiosis.

Diagnóstico

El diagnóstico no invasivo del HGNA sigue siendo una prioridad, de ahí la importancia de un trabajo que plantea si la biopsia es o no necesaria en función de la utilidad de los diferentes marcadores de fibrosis disponibles;⁷ para ello los investigadores aplicaron de forma retrospectiva algunos marcadores de fibrosis (Fib-4, APRI, Age/PT, AST/ALT, Fibrosis Index y Fibrosis Cirrhosis Index) a 125 pacientes con biopsia hepática y diagnósticos de HVC, HVB, coinfección por HIV/HVC o HGNA; se determinó el valor predictivo positivo (VPP) de cada marcador para considerar la necesidad de realizar o no la biopsia y de acuerdo con los resultados se dividieron en dos grupos: F0/F1/F4 que no requerían biopsia y F2/F3 que sí la requerían por tener un estado intermedio de fibrosis. El VPP de los marcadores varió de 18 a 74% en F0/F1/F4 y fue menor (21 a 47%) en F2-F3, por lo que se concluye que en estos últimos es más necesaria la biopsia y que estos marcadores son más útiles para HGNA que para hepatitis virales.

En una revisión sistemática reciente y meta-análisis de la utilidad de la elastografía por ultrasonido (ET) y por resonancia magnética (MRE), se compararon los resultados con los de la biopsia hepática; se seleccionaron 16 estudios con un total de 2,172 pacientes y se consideraron los resultados de ET para todos los estadios de fibrosis y los de MRE sólo para fibrosis avanzada (F3-F4). Las curvas ROC para ET fueron de 0.83 (IC 95%, 0.77-0.88; $p < 0.001$) en F1; 0.810 (IC 95%, 0.72-0.89; $p < 0.001$) en F2 y de 0.850 (IC 95%, 0.78-0.91; $p < 0.001$) en F3; para la MRE la curva ROC para F3 fue de 0.955 (IC 95%, 0.92-0.93; $p < 0.001$). Concluyen que la MRE es el mejor método no invasivo para la fibrosis avanzada en pacientes con HGNA.⁸

Tratamiento

Dos trabajos reportaron resultados de sendas revisiones sistemáticas y meta-análisis del tratamiento quirúrgico; el primero

reporta el efecto de la cirugía bariátrica sobre fibrosis hepática en adultos, con biopsias al momento de la cirugía y cuando menos un año después. De 458 trabajos, sólo 23 fueron evaluables con un total de 4,127 pacientes con EHNA y un promedio de 23 meses entre la primera y la segunda biopsia; se observaron en promedio disminuciones del IMC (16.2), ALT (10 Us), glucemia en ayuno (26 mg/dL), LDL (29 mg/dL) y aumento de HDL (8.2 mg/dL). La fibrosis en grado 2 disminuyó significativamente (OR 0.4, IC 95%, 0.3-0.7; $p < 0.005$), pero no ocurrió lo mismo con otros grados de fibrosis. De hecho se observó una tendencia de aumento a grado 4. Se concluye que la cirugía es una buena opción terapéutica en obesidad mórbida para la reducción de peso y el control metabólico, pero no lo es tanto para reducir la fibrosis en EHNA.⁹

La sitagliptina se ha utilizado para el control de la glucemia en diabéticos; estudios no controlados le han atribuido cierta utilidad en la HGNA; en un trabajo multicéntrico, aleatorizado y controlado, 50 diabéticos con HGNA recibieron 100 mg/día de sitagliptina o placebo por 24 semanas; la esteatosis se evaluó con resonancia magnética para densidad grasa (MRI-PDFF) y la fibrosis con elastografía por resonancia magnética; la edad y el IMC fueron similares en ambos grupos; no hubo diferencias significativas en los grados de esteatosis, ni cambios significativos en grados de esteatosis y fibrosis. La MRE no mostró cambios significativos ni hubo mejoría en enzimas hepáticas, LDL o HOMA-IR. Se concluye que sitagliptina no es mejor que el placebo.¹⁰

En otro estudio comparativo, aleatorizado y doble ciego con 100 mg de sitagliptina en un pequeño grupo de pacientes con DM2 y EHNA seguidos por 6 meses, tampoco se demostró mejoría histológica significativa.¹¹

Se presentaron también los resultados de una revisión sistemática de la utilidad del ácido obeticoólico (OCA).¹² Se destacan dos trabajos aleatorios con 300 pacientes, de los cuales 146 recibieron 25 mg de OCA; se observó un aumento del colesterol total y el LDL, y disminución de HDL, sin efecto en triglicéridos. Por otra parte, se observó una reducción de ALT, AST y GGT; este efecto favorable no es superior a lo observado con otros fármacos y desafortunadamente se observa un efecto negativo en el metabolismo de los lípidos.

Finalmente, se reportó un estudio en el que se evaluó la asociación entre consumo de café y enfermedades crónicas del hígado. Se incluyeron más de 3,000 pacientes con diferentes hepatopatías. Se investigó el tipo de café y hábito de consumo de éstas y otras bebidas cafeinadas. Se observó que el consumo de café regular se asoció con menor riesgo de HGNA ($p = 0.0002$) y hepatopatía alcohólica ($p = 0.0005$). Así, aquellos que bebían 2-3 tazas de café tuvieron una reducción del riesgo del 14% y quienes bebían ≥ 4 tasas redujeron su riesgo en un 34%. El café descafeinado y otras bebidas con cafeína no se asociaron con riesgo de hepatopatías crónicas, por lo cual se propone que el evidente efecto protector no depende directamente de la cafeína y que son otros compuestos los responsables.¹³

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para la elaboración de este resumen.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Abou Mrad R, Merjaneh N, Mubarak G M, et al. Burden of non-alcoholic fatty liver disease among young adults in the United States: A growing epidemic. Sesión de trabajos libres orales en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. No. 946.
2. Birendinc A, Wang L, De Avila L, et al. Global burden of metabolic conditions associated with non-alcoholic fatty liver disease. Center of Study of Genomics in Liver Disease, Virginia, US. Sesión de trabajos libres orales en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. No.27.
3. Young S, Manzour W, Hppmann N, et al. Lean patients with non-alcoholic fatty liver disease have worse survival compared to non-lean patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1569.
4. Danford CJ, Sánchez J, Choi Y, et al. Non-obese patients with NAFLD have more advanced NASH than obese NAFLD patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1556.
5. Nasser Kabbany M, Kumar P, Lopez R, et al. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis-induced cirrhosis in the United States: An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. No.827.
6. Teterina A, Da Silva H, Gloor G, et al. Comparison of intestinal microbioma between non-alcoholic fatty liver disease and healthy controls using two analytical approaches. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1712.
7. Bath K, Fapohunda J, Culpepper-Morgan JA. Fibrosis score utility: Biopsy yes or not. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1705.
8. Nelson KK, Lai A, Lipka S, et al. The role of elastography in the diagnosis of NAFLD fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1658.
9. Schonfeld EA, Park KH, Popov V, et al. Bariatric surgery is not effective in reversing fibrosis in NASH: A systematic review and meta-analysis. Sesión de trabajos libres orales en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. No. 830.
10. Cui JY, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin versus placebo in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Sesión de trabajos libres orales en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. No. 949.
11. Malhotra N, Joy TR, Mc Kenzie C, et al. Sitagliptin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1550.
12. Gupta N, Kumar S, Gupta R, et al. Effect of obetolic acid on the liver function test and lipid panel in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego, CA. Mo 1565.
13. Setiawan VW, Wei PC, Lu SC, et al. Coffee drinking and risk of chronic disease by underlying cause: The multiethnic cohort. Sesión de trabajos libres orales en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. 657.