



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

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

D. Kershenobich-Stalnikowitz

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"*

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 29 de junio de 2016

La fibrosis es el resultado de una remodelación tisular que conduce a la acumulación excesiva y anormal de matriz extracelular (MEC). El patrón de desarrollo de la fibrosis puede variar dependiendo de la etiología de la misma: Portal-portal, portal-central o central-central. Nielsen y cols.<sup>1</sup> investigaron el nivel de remodelación de la MEC en dos tipos de hepatitis virales (B y C). Se analizaron plasmas de 403 pacientes con hepatitis C crónica y 197 pacientes con hepatitis B crónica para determinación mediante ELISA de fragmentos de proteínas específicas de metaloproteasas, de colágena tipo I, III, IV y VI (C1M, C3M, C4M y C6M) y fragmentos de formación de colágena tipo III y IV (Pro-C3 y P IV NP7S). El grado de inflamación de fibrosis se estableció en biopsias hepáticas mediante la determinación del índice de metavir. Los resultados mostraron que los niveles plasmáticos de P4, NP78, C3M y C4M estaban significativamente elevados en la hepatitis B comparada con la hepatitis C ( $p < 0.001$ ), y Pro-C3 estaba significativamente elevado en hepatitis C comparado con hepatitis B ( $p < 0.001$ ). Los marcadores aumentaron hasta el 35% en las formas más severas de hepatitis B comparado con el mismo grupo de hepatitis C. Los niveles plasmáticos de Pro-C3 y C3M aumentaron de forma paralela al grado de inflamación y fibrosis en ambas cohortes ( $p = 0.003$ ,  $p < 0.0001$ ). En conclusión, el recambio de colágena

de tipo III (Pro-C3 y C3M) es más pronunciado en hepatitis B que en hepatitis C, mientras que en la infección por virus C hay una mayor remodelación de la colágena de la membrana basal. Este estudio sugiere que la fibrosis viral tiene dos distintas representaciones de enfermedad fibrótica.

La EASL ha propuesto las primeras recomendaciones para pruebas no invasivas que evalúen la severidad de la fibrosis, en particular en el caso de la hepatitis C, para la cual recomienda asociar la elastografía con una prueba sanguínea patentada y aceptar el diagnóstico si ambas están de acuerdo. Jerome Bousier y cols.<sup>2</sup> diseñaron un estudio para validar esta regla. Se estudiaron 679 pacientes con hepatitis C crónica y biopsia hepática a los que se les realizaron elastografía y una prueba sanguínea patentada. Se estudió en particular a pacientes con F2 y F3. Se encontró que el área bajo la curva mostró discrepancia entre el 28.4% de los pacientes y fue concordante en el 71.6%, comprobando la validez de la regla de EASL e incrementando, en general, la certeza diagnóstica alrededor del 10% si las pruebas coincidían. El empleo de una prueba combinada debería convertirse en referencia.

Pocos estudios han evaluado la regresión de la fibrosis avanzada o cirrosis una vez alcanzada la respuesta viral sostenida de 12 semanas. Crissien y cols., en la Jolla, Cal.,<sup>3</sup>

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, Ciudad de México. C. P. 14080. Teléfono: 5573-1127; 5573-1193. Correo electrónico: kesdhipa@yahoo.com (D. Kershenobich Stalnikowitz)

usaron con este fin la elastografía-fibroscan como marcador de regresión de fibrosis. Para este trabajo se definió como fibrosis avanzada un score de 11-13.9 Kpa y cirrosis como un score fibroscan mayor de 14 Kpa. Se practicaron fibroscan cada 6 meses hasta por 14 años. Se incluyeron 201 sujetos, de los cuales al momento del análisis 58 tenían al menos dos mediciones de fibrosis. La edad promedio fue de 60.7 años, el 70.7% de los pacientes fue del sexo masculino y el 91.4% caucásicos. Al momento de la primera medición, el 25.9% tenían hipertensión arterial, el 12.1% diabetes, el 12.1% hiperlipidemia y el índice de masa corporal promedio fue de 27.7. De los 34 sujetos que tenían cirrosis al inicio, 18 (52.9%) mostraron mejoría de la fibrosis por fibroscan en un promedio de 2.8 años. Se definió como mejoría un cambio en el estadio de fibrosis más que un cambio en el score de fibroscan. En los 17 sujetos con fibrosis avanzada, 16 (66.7%) mostraron mejoría con una mediana de 2 años. La cuenta de plaquetas aumentó significativamente ( $p = 0.06$ ) en aquellos pacientes con cirrosis que mostraron mejoría en la fibrosis. Los autores no pudieron establecer qué factores clínicos pudieran predecir la mejoría en la fibrosis o la cirrosis.

Se presentaron dos trabajos relacionados con el comportamiento de las células estelares en pacientes coinfectados con hepatitis C y HIV. Se sabe que la coinfección de HIV y virus C acelera la progresión de la fibrosis hepática. Los mecanismos moleculares y celulares que subyacen en esta progresión no están bien establecidos. Estudios experimentales previos han demostrado que ambos virus, de forma independiente, dan lugar a la producción de TGF $\beta$  a través de un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación de NF $\kappa$ B en hepatocitos y células estelares, todo ello asociado con el desarrollo de fibrosis hepática. Shade y cols., en Boston, Mass.,<sup>4</sup> tuvieron como objetivo implementar un modelo combinado de hepatocitos y células estelares para simular la coinfección con VHC y VIH. Con este fin construyeron células reporteras, estables, con fluoresceína verde monoclonal (GFP), las que expresaban elementos de una respuesta funcional antioxidante (ARE), así como transgenes reporteros de NF $\kappa$ B y SMAD3 que permiten el estudio de estos reguladores transcripcionales en células vivas. La eficiencia de la línea celular reportera osciló entre el 60 y 85% de las células totales. En monocultivo VIH y VHC, indujeron ARE y SMAD3 en las líneas celulares (sugiriendo un aumento en el estrés oxidativo celular y producción de TGF $\beta$ ). La coinfección de ambos virus resultó en un aumento de dos a tres veces en la activación de estos reporteros en comparación con la mono infección. Los autores concluyen que el VIH acentúa el programa profibrogénico en células estelares relacionadas con el virus C, así como daño en hepatocitos a través de inducción de ROS, NF $\kappa$ B y sobrerregulación de TGF- $\beta$ 1. Este modelo de cocultivo de células reporteras representa un sistema eficiente para evaluar la respuesta transcripcional y tiene el potencial de poder estudiar la progresión de la fibrosis e implementar intervenciones potencialmente terapéuticas.

La epidemia internacional de transmisión sexual e infección por VHC entre hombres infectados por VIH se caracteriza por el rápido desarrollo de fibrosis hepática de mecanismo desconocido. El propósito de este estudio, llevado a cabo por Robert de Gillies y cols.<sup>5</sup> en Nueva York, es determinar si la mayor fibrogénesis durante la infección aguda de VHC se asocia con la activación de células estelares hepáticas

(CEH). Se evaluaron biopsias de hígado de hombres infectados por VIH con infección por VHC, aguda y reciente, en la ciudad de Nueva York. La fecha de diagnóstico de VHC fue fijada como la fecha de la primera elevación de aminotransferasas primer-señal. La presencia de la actina alfa de músculo liso (ASMA) fue el marcador de activación de CEH, que se determinó contando focos en áreas lobulares, al azar, con magnificación 40x en las laminillas inmunoteñidas con anticuerpos para ASMA. El estadio de fibrosis (Scheuer, 0-4) se examinó mediante la tinción tricrómica de Masson. El área proporcional de colágena (CPA) se determinó por imagen digital en laminillas teñidas con rojo Sirio. Las biopsias fueron examinadas < 1 o > 1 año después del diagnóstico de VHC. Se evaluaron biopsias hepáticas de 20 hombres. La edad mediana al diagnóstico de VHC fue de 42 años. La mediana de CD4 fue de 501 células/ $\mu$ L. La mediana del número de CEH/activadas fue significativamente mayor en biopsias obtenidas < 1 año que > 1 año después del diagnóstico de VHC ( $p = 0.002$ ), indicando mayor activación de CEH temprana en la infección por VHC. A pesar de la menor activación de CEH en biopsias mayores de 1 año después del diagnóstico de VHC, la fibrosis ( $p = 0.01$ ) fue más alta en aquellos pacientes con biopsia > 1 año después de la infección por el VHC. En conclusión, el desarrollo rápido de fibrosis se produce en hombres infectados por VIH durante el primer año después de VHC aguda. El número de CEH activadas fue menor después del primer año de la infección por el VHC, mientras que la etapa de fibrosis fue mayor, lo que indica que, una vez que la fibrogénesis se ha puesto en marcha, este proceso continúa, aunque posiblemente a un ritmo más lento. Este rápido desarrollo de la fibrosis, por lo tanto, no se puede considerar como benigno.

Eric Lawitz y cols.<sup>6</sup> reportaron un estudio fase 1b/2 sobre el empleo de un producto denominado NDLO2s0201. Se trata de una nanopartícula lipídica inyectable que contiene un análogo de vitamina A que actúa sobre CEH y tiene un ingrediente (SiRNA) que inhibe HSP47. El compuesto se inyecta por vía intravenosa una o dos veces por semana, por 5 semanas, a dosis entre 0.2 y 0.6 mg/kg por semana. Se estudiaron ocho pacientes con metavir F3(3) y F4(5). Seis pacientes tuvieron reducción de un grado de cirrosis y un paciente pasó de F3 a F0, todos con demostración histológica. No se reportaron efectos secundarios.

## Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Nielsen M, Karsdal M, Kazankov K, et al. Fibrosis is not just fibrosis - Extracellular matrix turnover is markedly different in two types of viral hepatitis, suggesting different fibrotic representations. *Hepatology* 2015;62 (suppl):270A.
2. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, et al. Evaluation of EASL recommendation for the non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2015;62(suppl):269A.

3. Crissien AM, Minter W, Pan J, et al. Regression of advanced fibrosis or cirrhosis measured by elastography in patients with chronic hepatitis C who achieve sustained virologic response after treatment for HCV. *Hepatology* 2015;62(suppl):264A.
4. Salloum S, Brisac C, Jindal R, et al. HIV and HCV co-infection in hepatocytes and stellate cells reveals cooperative transcriptional activation between viruses and cell types. *Hepatology* 2015;62(suppl):219A.
5. Gillies R, Fierer D, Yip M, et al. Activation of hepatic stellate cells drives the rapid development of liver fibrosis during acute HCV infection in HIV-infected men. *Hepatology* 2015;62(suppl):221A.
6. Lawitz E, Tanaka Y, Poordad F, et al. Safety, pharmacokinetics, and biologic activity of ND-L02-s0201, a novel targeted lipid-nanoparticle to deliver HSP47siRNA for the treatment of patients with advanced liver fibrosis: Interim results from clinical phase 1b/2 Studies. *Hepatology* 2015;62(suppl):909A.