FIBROSIS HEPÁTICA

EDITOR: **DR. ALDO TORRE DELGADILLO**

Intersistemas EDITORES

FIBROSIS HEPÁTICA

EDITOR: **DR. ALDO TORRE DELGADILLO**

Intersistemas
EDITORES

Esta publicación es un servicio profesional de: Cell Pharma, S. de R. L. de C. V.

Los puntos de vista expresados aquí representan exclusivamente las opiniones y experiencias de los autores.

Fibrosis Hepática
Primera Edición

Primera Impresión en idioma español

ISBN 978-607-572-138-5

Todos los derechos reservados © 2025 Intersistemas, S. A. de C. V.

“Se reafirma y advierte que se encuentran reservados todos los derechos de autor y conexos sobre este libro y cualquiera de sus contenidos pertenecientes a (la editorial). Por lo que queda prohibido cualquier uso, reproducción, extracción, recopilación, procesamiento, transformación y/o explotación, sea total o parcial, ya en el pasado, ya en el presente o en el futuro, con fines de entrenamiento de cualquier clase de inteligencia artificial, minería de datos y textos, y en general, cualquier fin de desarrollo o comercialización de sistemas, herramientas o tecnologías de inteligencia artificial, incluyendo pero no limitado a la generación de obras derivadas o contenidos basados total o parcialmente en este libro y cualquiera de sus partes pertenecientes a (la editorial). Cualquier acto de los aquí descritos o cualquier otro similar, está sujeto a la celebración de una licencia. Realizar cualquiera de esas conductas sin licencia puede resultar en el ejercicio de acciones jurídicas.”

Una edición de:

Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguiar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.

Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal.
Infórmate en: info@cempro.org.mx

Editor: Miguel Alberto González Mendoza, M en C.

Jefe de Diseño: LDG Edgar Romero Escobar

Impreso en México/Printed in Mexico

Prólogo

El crecimiento de la cirrosis en los últimos años es alarmante, debido al incremento desmedido de la disfunción metabólica asociada a esteatosis hepática, alcohol, y el daño dual como entidades predominantes de la cirrosis. La prevalencia de la misma varía dependiendo de la región geográfica, causa aproximadamente 2 millones de muertes al año, de manera global, es un problema grave para los sistemas de salud, ya que el impacto de las complicaciones generadas por la cirrosis hepática en su fase de descompensación no puede ser cubierto por la mayoría de ellos, sin tomar en cuenta la alteración laboral, familiar, y días de trabajo perdidos que afectarán la economía de la región.

Ante ello, el conocimiento preciso de la fibrogénesis hepática es fundamental. Sabemos que la fibrosis hepática es un proceso dinámico, consecuencia de un insulto crónico en el parénquima hepático, que lleva al depósito de componentes de matriz extracelular con la posterior alteración en la arquitectura hepática. Cuando los insultos son repetidos y se mantienen, se inicia la activación de vías moleculares de fibrogénesis, las cuales son diferentes en virtud del agente causal, intensidad del insulto, tiempo, y grado de inflamación.

La progresión a un daño crónico es potencialmente reversible, pero si no se actúa tempranamente en el lapso de 15 a 20 años, progresa a fibrosis avanzada o cirrosis, donde el daño en este momento se sabe, es irreversible.

Con este escenario, el objetivo de la presente obra es plasmar los conocimientos más recientes en torno a un problema grave, creciente, del que se intenta conocer a fondo los mecanismos fibrogénicos, el rol de la inflamación, hipertensión portal, daño hepático compensado, descompensado y agudización del daño hepático crónico durante el proceso fibrogénico, ya que el entendimiento de ello nos llevará a medicina de precisión, individual y personalizada, con tintes cada vez más cercanos de reversibilidad o estabilidad de la cirrosis.

Mención especial amerita el reconocer enormemente a todos los profesores involucrados en el presente libro, siendo líderes a nivel mundial, lo que hace a esta una obra única en su género, tanto en contenido como en enseñanzas personales vertidas en cada capítulo.

Por último, agradecer el enorme esfuerzo de Laboratorio Cell Pharma, quienes creyeron en el proyecto, teniendo un apoyo sin límite de principio a fin, con el resultado de un libro que será pilar para el entendimiento, abordaje, y tratamiento de la fibrosis hepática.

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Contenido

Prólogo 3

CAPÍTULO 1

Enfoque Global de las Enfermedades Hepáticas para 2050 11

Referencias 18

CAPÍTULO 2

Alcohol y Enfermedad Hepática Esteatósica Metabólica (EHEM) como Causas Principales de Daño Hepático 20

Introducción 20

Alcohol y su relación con el desarrollo de enfermedad hepática 21

Enfermedad hepática esteatósica metabólica (EHEM) 24

Daño mitocondrial 26

Estrés del retículo endoplásmico 26

Resumen 26

Referencias 27

CAPÍTULO 3

Genética y Enfermedades Hepáticas: Mayor Riesgo de Progresión 28

Introducción 28

Genética en enfermedad hepática metabólica 28

Variantes genéticas relacionadas con el desarrollo y progresión de MASLD 28

PNPLA3 (proteina 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa de tipo patatina) 28

TM6SF2 (miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6) 29

GCKR (regulador de glucoquinasa) 29

MBOAT7 (proteina 7 que contiene en dominio O-acetiltransferasa unido a la membrana) 29

HSD17B13 (hidroxiesteroide 17-beta deshidrogenasa 13) 29

Otras variantes genéticas asociadas a la progresión de MASLD 29

Receptores Nucleares y Metabolismo Lipídico 29

Ácidos Grasos, Estrés Oxidativo y Mitocondrias 29

Resistencia a la Insulina 29

Inmunidad Innata e Inflamación 29

Senescencia Celular y Fibrogénesis 30

Genética en las hepatitis virales 30

Hepatitis B 30

Hepatitis C 31

Genética en las hepatopatías autoinmunes y colestásicas 31

Hepatitis autoinmune 32

Colangitis biliar primaria 32

Colangitis esclerosante primaria 33

Colestasis intrahepática familiar progresiva 33

CIFP tipo 1 34

CIFP tipo 2 34

CIFP tipo 3 34

Conclusiones 34

Referencias 35

CAPÍTULO 4

Medio Ambiente y Enfermedades Hepáticas ¿Influyen en la Progresión de la Fibrosis? 38

Introducción 38

Conceptos básicos de contaminación ambiental. Impactos de la contaminación del ambiente en la salud 38

Nacimiento de la “hepatología ambiental”: contaminación ambiental y su influencia sobre la enfermedad y fibrosis hepática 39

Hepatología sostenible: el reto de las interacciones recíprocas entre el cambio climático y la enfermedad hepática 41

El “exposoma” factor olvidado que cobra relevancia en la hepatología ambiental 42

Disbiosis, hígado y contaminación ambiental 43

Metaboloma, exposoma, hígado y contaminación ambiental 43

Conclusión 44

Referencias 44

CAPÍTULO 5

Muerte Celular, Apoptosis en la Fibrosis Hepática 46

Enfermedad hepática crónica 46

Fibrosis hepática 46

Activación de las células estrelladas hepáticas 47

Mecanismos implicados en la fibrosis hepática 47

Tipos de muerte celular 47

Apoptosis 48
Necrosis 49
Piroptosis 49
Necroptosis 49
Ferroptosis 49
Autofagia 50
Las células asesinas naturales (NK) 50
Inhibidores tisulares de metaloproteinasas 50
Conclusión 51
Referencias 51

CAPÍTULO 6

Papel de las Células de Kupffer y los Macrófagos en la Fibrosis Hepática 54
Introducción 54
Primera identificación y descripción de las células de Kupffer 54
Origen y descripción fenotípica de los macrófagos hepáticos 55
Funciones fisiológicas de las KC 55
Papel fisiopatológico de KC y macrófagos hepáticos 56
Reclutamiento de monocitos al hígado 56
Inflamación y fibrosis 57
Conclusiones 60
Referencias 61

CAPÍTULO 7

Mecanismos de Activación de las HSC Hepáticas 62
Origen de las HSCs hepáticas 62
Similitud con otras células fibrogénicas 63
Heterogeneidad de HSC 63
Fases de activación de HSC 64
Iniciación 64
Perpetuación 65
Regulación genética e interacciones célula-célula alteradas durante la activación de HSC 65
Perpetuación 66
Proliferación 66
Quimiotaxis 66
Fibrogénesis 66
Contractilidad 67
Degradación de la matriz 67
Pérdida de retinoides 68
Señalización inflamatoria y quimioatracción de leucocitos 68
Vínculos entre células estrelladas y progenitoras, fibrosis y cáncer 69
Blancos terapéuticos en las HSCs 69
Reversión de la activación de HSC y el papel de la senescencia 69
Activación de HSC – Perspectivas de futuro 69
Referencias 70

CAPÍTULO 8

Activación y Degradación de la Matriz Extracelular 74
Hígado y componentes de la matriz extracelular 74
Hepatitis aguda y crónica 75
Fisiopatología de la enfermedad hepática crónica 76
Células productoras de los componentes de la matriz extracelular 77
Fibrosis hepática 77
Homeostasis para control de la fibrosis hepática 78
Producción de matriz extracelular durante la enfermedad hepática 78
Hepatitis virales 78
Enfermedad hepática alcohólica 79
Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) 79
Componentes de la matriz extracelular como indicadores de daño hepático 80
Tratamiento de la fibrosis hepática 81
Medicamentos 81
Trasplante hepático 81
Control de complicaciones 82
Antioxidantes 82
Inflamación 82
Estilo de vida saludable 82
Tratamiento de la enfermedad subyacente 82
Monitoreo regular 82
Referencias 82

CAPÍTULO 9

Microbiota y Fibrosis Hepática 85
Introducción 85
El microbioma humano. Disbiosis en la salud y la enfermedad 85
Características anatómicas del eje intestino-hígado 86
Metabolitos de origen microbiano que influyen en la fibrosis 86
Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) 86
Ácidos biliares 86
Etanol endógeno 87
Aminoácidos 87
Hepatotoxinas de origen microbiano 87
Directrices de práctica: fibrosis hepática y microbiota 87

Disbiosis en la fibrosis hepática: ¿asociación o causalidad? 87
Aproximaciones enfocadas en el microbioma para el tratamiento de la fibrosis hepática 89
Comentarios finales y perspectivas futuras 91
Referencias 94

CAPÍTULO 10
Inflamación en la Fibrosis Hepática 96
Introducción 96
El papel de la inflamación en la fibrosis hepática 97
La inflamación como factor impulsor de la fibrosis hepática 97
Dinámica de las células inmunitarias en la fibrosis hepática 97
a. Neutrófilos 98
b. Macrófagos 100
c. Células asesinas naturales 100
d. Células T 101
Citocinas en inflamación y fibrosis hepática 103
a. Citocinas inflamatorias tipo 1 103
b. Citocinas inflamatorias tipo 2 105
c. Citocinas inflamatorias tipo 3 106
d. Otros mediadores inflamatorios 107
Conclusión 108
Referencias 109

CAPÍTULO 11
Hipertensión Portal, Inflamación Y Fibrosis Hepática 113
Fisiología 113
Flujo sanguíneo hepático 113
Resistencia vascular hepática 114
Mecanismos de regulación 114
Hipertensión portal en la cirrosis 114
Componente estructural 114
Componente dinámico 115
Medida de la presión portal: gradiente de presión venosa hepático 118
Papel de la hipertensión portal 119
Progresión de la cirrosis 119
Disfunción circulatoria sistémica 120
Estadios de la enfermedad 120
Recompensación y regresión 121
Definición y mecanismos
Persistencia de la hipertensión portal 121
Dianas terapéuticas 121
Componente dinámico 121
Componente de flujo: circulación hiperdinámica 125
Abreviaturas 125
Referencias 126

CAPÍTULO 12
Fibrosis Hepática en Pacientes con Enfermedad Hepática Asociada al Alcohol 130
Introducción 130
Efecto del consumo de alcohol en las enfermedades hepáticas crónicas 131
Patogenia del daño hepático en la EHA 132
Regulación genética y epigenética 132
Acumulación de grasa hepática y lipotoxicidad 134
Señalización de muerte celular 134
Respuesta inmunitaria 135
Inflamasoma 135
Vesícula extracelular y microARN 135
Microbiota 136
Ácidos biliares y receptores nucleares 136
Mecanismos que conducen a la cirrosis en la EHA 136
Evaluación de la Fibrosis en la EHA 137
Biopsia hepática 137
Métodos de diagnóstico no invasivos 137
Técnicas de imagen 138
Recomendaciones para el tratamiento de la EHA 139
Conclusión 139
Referencias 140

CAPÍTULO 13
Fibrosis Hepática en Hepatitis Virales 143
Introducción sobre virus de hepatitis B y C 143
Daño hepático por la infección con VHB y VHC 143
Infección viral por VHB y VHC y respuesta inmune 145
a. Respuesta inmune humoral y celular 145
b. Evasión de la respuesta inmune y daño crónico 147
Fibrogénesis por hepatitis virales: mecanismos celulares y moleculares 147
Reversión de la fibrosis hepática 148
a. Células estrelladas hepáticas en la reversión de la fibrosis 150
b. Modulación del perfil funcional de los macrófagos hepáticos en la reversión de la fibrosis 150
c. Rol de la regeneración hepática y la remodelación de la MEC en regresión de la fibrosis 152
Conclusiones 153
Referencias 153

CAPÍTULO 14

Fibrosis Hepática en Enfermedades Hepáticas Autoinmunes: Patogenia, Evaluaciones no Invasivas y Tratamientos Potenciales 156

Resumen 156
Introducción 157
Patogenia de la fibrosis hepática en las AILD 158
- Actividad inflamatoria 158
- Citocinas 159
- Quimiocinas 159
- Apoptosis 159
- Estrés oxidativo y nitrosativo 159
- Microbiota intestinal 159
- Acumulación y degradación de la MEC 160
- Trastornos intrahepáticos y extrahepáticos concurrentes y su posible impacto en la fibrogénesis hepática 160
- Estilo de vida, factores dietéticos y ambientales que contribuyen a la fibrogénesis hepática 160

Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en las AILD 161
- Índice de relación APRI: aspartato aminotransferasa (AST)/plaquetas 161
- Puntuación de fibrosis 4 (FIB-4) 162
- Cociente AAR: AST/alanina aminotransferasa (ALT) 162
- Cociente GPR: gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)/plaquetas 166
- Puntuación mejorada de fibrosis hepática (ELF) 166
- Marcadores de fibrosis emergentes basados en plasma 166
- Elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE) 167
- Elastografía de ondas de corte (SWE) 168
- Imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) 168
- Elastografía tisular en tiempo real (RTE) 168
- Elastografía por resonancia magnética (ERM) 168

Tratamiento antifibrótico en AILD 171
- Corticosteroides 171
- Inmunomoduladores 172
- Ácido ursodeoxicólico (AUDC) 172
- Ácido obeticólico (AOC) 173
- Fibratos 173
- Simtuzumab 173
- Cenicriviroc (CVC) 174
- Cilofexor 174
- Bexotegrast 174
- Seladelpar 174
- Elafibranor 174
- Timolumab 174
- Tacrolimús 174
- Inhibidores del factor activador de células B (BAFF) 175
- Terapia dirigida al microbioma 175
- Suplementación de zinc 175

Conclusión 175
Abreviaturas 175
Referencias 176

CAPÍTULO 15

Fibrosis Hepática en Esteatosis Hepática Metabólica: Patogenia y Aspectos Clínicos 182

Introducción 182
Fisiopatología de MASLD: una visión sinóptica 183
Mecanismos moleculares de la fibrogénesis hepática 184
- Papel de las células estrelladas hepáticas 184
- Papel de las células inmunes y el inmunoambiente 185

Peculiaridades de la fibrogénesis hepática en MASLD 185
- Factores genéticos y epigenéticos 186
- Señales extrahepáticas 186
- Eventos intrahepáticos 188

Aspectos clínicos 190
- Fibrosis hepática y resultados clínicos 190
- Herramientas para la evaluación de la fibrosis hepática 190

Consideraciones terapéuticas 191
Observaciones finales 192
Referencias 193

CAPÍTULO 16

Métodos no Invasivos para Determinar la Fibrosis 198

Introducción 198
Descripción general de las pruebas no invasivas para la fibrosis hepática (NITs) 199
NITs a base de suero 200
- Principios generales de las NITs basadas en suero 200
- Relación AST/ALT 200
- Índice de relación AST/plaquetas (APRI) 201
- FIB-4 202
- NAFLD fibrosis score (NFS) 202
- Relación gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)-plaquetas (GPR) 203
- FibroTest® 203

FibroMeter® 203
Enhaced liver fibrosis (ELF®) 204
Hepascore® 204
NITs basadas en imágenes 205
Principios de la elastografía hepática 205
Tipos de elastografía hepática 206
Elastografía por onda de corte puntual 206
Elastografía bidimensional por ondas de corte 206
Elastografía transitoria 207
Elastografía por resonancia magnética 207
Procedimientos técnicos 208
Análisis comparativos 209
Interpretación de los resultados de la elastografía 209
Uso práctico de las NITs 210
Referencias 211

CAPÍTULO 17

Reversibilidad de la Fibrosis en Fibrosis Hepática 216
Introducción 216
Degradación de la matriz extracelular en la fibrosis hepática 217
Mecanismos de remodelación de la matriz 217
Regulación de metaloproteinasas 217
Regresión de la fibrosis en enfermedades específicas 217
Degradación patológica de la matriz 217
¿Cuál es el "punto de no retorno" en la fibrosis hepática? 218
Respuestas de las células estrelladas durante la regresión de la fibrosis 218
Mediadores para reducir la inflamación 219
¿Existe un vínculo funcional entre la regeneración del hígado y la regresión de la fibrosis? 219
Necesidades insatisfechas y direcciones futuras 220
Referencias 220

CAPÍTULO 18

Reversibilidad o Estabilización de la Fibrosis en la Cirrosis Compensada 222
Introducción 222
Historia natural de la cirrosis 223
Historia natural de la cirrosis compensada y descompensada 223
Agudización sobre daño hepático crónico (ACLF) 225
Impacto de la hipertensión portal e inflamación en la progresión del daño hepático 225
Recompensación de la cirrosis 226
Evidencia de la recompensación 226
Vías moleculares implicadas en la cirrosis 227
Estabilidad y/o reversibilidad de la fibrosis en un hígado cirrótico 228
Reversibilidad de la cirrosis 229
Conclusiones 230
Abreviaturas 230
Referencias 231

CAPÍTULO 19

Grado de Fibrosis, Inflamación e Hipertensión Portal como Predictores de ACLF 233
Introducción 233
Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC o ACLF) 233
Respuesta inflamatoria y fibrosis hepática 234
Mediadores inflamatorios intra y extrahepáticos que modulan la fibrogénesis 234
Función de las células inmunes hepáticas 235
Respuesta fibrogénica a través de células estrelladas hepáticas y miofibroblastos 237
¿Cuáles son las señales de activación? 237
Caracterización molecular desde la fibrosis hepática a la ACLF 237
Referencias 238

CAPÍTULO 20

Estrategias Terapéuticas para la Fibrosis Hepática 241
Fibrosis hepática en enfermedades hepáticas crónicas: ¿una fibrosis o muchas? 241
Implicaciones para las estrategias terapéuticas 241
Dianas terapéuticas en enfermedades hepáticas fibrogénicas crónicas 242
De traducción a aplicaciones clínicas y obstáculos relativos 243
Descubrimiento de dianas farmacológicas y evaluación de la eficacia del fármaco en modelos in vitro e *in vivo* 244
Panorama actual de la estrategia farmacológica para prevenir y tratar la fibrosis hepática 247

MASLD/MASH 247
Colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) 250
Criterios de valoración de ensayos clínicos en enfermedades hepáticas crónicas fibrogénicas 252
Referencias 252

CAPÍTULO 21
Ejercicio: su Impacto en la Modificación de la Inflamación y la Fibrosis 255
Beneficios generales del ejercicio 255
Efectos antiinflamatorios y antifibróticos del ejercicio 256
Descripción general de los efectos del ejercicio en la enfermedad hepática crónica 257
1. Enfermedad hepática crónica como una condición fibrótica dinámica 257
2. Beneficios del ejercicio en la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática esteatósica 257
2.1. Evidencia epidemiológica 259
2.2. Evidencia de ensayos clínicos 259
Beneficios del ejercicio en la enfermedad hepática crónica avanzada 260
1. Evidencia epidemiológica 261
2. Evidencia de estudios de cohorte 261
3. Evidencia de ensayos clínicos 261
Perspectivas a futuro y conclusiones 264
Abreviaturas 266
Referencias 267

CAPÍTULO 22
El Futuro de la Fibrosis Hepática: ¿Terapia con Células Madre? 271
Introducción 271
Células madre para la terapia de fibrosis hepática 272
Tipos de células madre 272
Participación de las MSCs en la fibrosis hepática 273
Evidencia preclínica de la terapia con células madre sobre la regresión de la fibrosis 274
Ensayos clínicos de terapia con células madre para la regresión de la fibrosis 275
MSCs-Exosomas 276
Limitaciones 276
Referencias 278

Enfoque Global de las Enfermedades Hepáticas para 2050

Autores:
Angelo Alves de Mattos, MD., MSc., PhD.*,
Ângelo Zambam de Mattos, MD., MSc., PhD.**

*Profesor Titular del Postgrado en Hepatología de la Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Profesor Emeritus de la UFCSPA. Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina; Brasil.
**Profesor Adjunto de Gastroenterología y Coordinador del Posgrado en Hepatología de la UFCSPA; Brasil.

Cuando hoy en día evaluamos la carga global de las enfermedades hepáticas, entendemos que ya se presenta un escenario preocupante. Las enfermedades hepáticas son responsables de 2 millones de muertes al año, es decir, 4% de todas las muertes en todo el mundo (1 de cada 25 muertes). Alrededor de dos tercios de todas las muertes relacionadas con el hígado ocurren en pacientes masculinos. Actualmente, podemos considerar que las enfermedades hepáticas son la undécima causa de muerte en el mundo, con importantes variaciones regionales.[1] Así, en Brasil, se evaluaron 850,000 hospitalizaciones y 300,000 muertes en el ámbito del Sistema Único de Salud; las enfermedades hepáticas ocuparon el octavo lugar en la clasificación de mortalidad, siendo la cirrosis la causa más frecuente entre las enfermedades hepáticas.[2]

El impacto causado por la alta prevalencia de enfermedades hepáticas en términos de salud pública, en parte, puede atribuirse a las complicaciones de la cirrosis y al carcinoma hepatocelular (CHC). Las etiologías más frecuentes están relacionadas con el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB), el alcohol y la esteatosis hepática metabólica.[1] Como podemos revisar, todas estas causas están sujetas a profilaxis o tratamiento. Por lo tanto, lo lógico sería esperar que se produjera una reducción del impacto de las enfermedades hepáticas en la salud de la población, lo que no se produce.

Este dato cobra relevancia cuando analizamos el papel del VHB como causa de enfermedad hepática crónica y CHC, ya que esta es una infección cuya profilaxis se puede realizar mediante vacunación. El ejemplo clásico ocurrió en Taiwán, cuando se estableció un programa de vacunación universal contra el VHB. Al cumplir los 25 años, la positividad del HBsAg en las personas nacidas después del programa (1984 versus 2009) cayó de 10% a 0.9%.[3] Tres décadas después del inicio del programa, en niños menores de 5 años, la disminución del HBsAg fue 97%. Se estima que se evitaron 28 millones de infecciones crónicas por VHB y 5 millones de muertes.[4] De esta forma, la implementación de la vacunación universal de los recién nacidos en todo el mundo erradicaría el VHB y, por lo tanto, una causa importante de cirrosis y de CHC.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 recomendó establecer un programa de vacunación para todos los recién nacidos, con un aumento de la cobertura de vacunación de 28% a 42% en esta población entre 2010 y 2018.[5] Sin embargo, todavía tenemos países (Nigeria, India e Indonesia) con bajas tasas de vacunación, dónde ocurren 50% de las infecciones en niños menores de 5 años.[6] Por lo tanto, una infección prevenible sigue siendo una causa no despreciable de enfermedad hepática en todo el mundo.

Aunque muchos países han avanzado hacia el logro de los objetivos de eliminación de la OMS, aún es necesario implementar programas de vacunación y lograr aumentos sustanciales en el diagnóstico y tratamiento de esta población de pacientes.

Un estudio reciente, utilizando un modelo de Markov, con datos de 170 países, tuvo como resultado una prevalencia global estimada de infección por VHB de 3.2%, correspondiente a 257.5 millones de personas positivas para HBsAg. Diecisiete países fueron responsables de más de 75% de las infecciones por VHB entre la población general, mientras que China, India, Indonesia, Nigeria y Etiopía representaron 58% de todos los individuos HBsAg positivos.[7]

Se estimó que aproximadamente 83.3 millones de personas (32% de la población HBsAg positivo) eran elegibles para recibir tratamiento y solo 36 millones fueron diagnosticadas (14% de la población HBsAg positivo). De estos 36 millones, solo 6.8 millones (19% de los diagnosticados y 8% de la población total elegible para recibir tratamiento) estaban recibiendo tratamiento antiviral.[7]

El impacto de las medidas de prevención se puede observar en la tendencia hacia una disminución de la incidencia anual global de infecciones crónicas por VHB, si se mantienen los niveles de cobertura profiláctica. Sin embargo, se predice que para 2030, si los niveles actuales de diagnóstico y tratamiento del VHB se mantienen constantes, habrá un aumento global en el número de muertes, así como de cirrosis descompensada y CHC.[7]

En cuanto a la infección por VHC, actualmente hay 58 millones de personas infectadas, con aproximadamente 300,000 muertes al año. Aunque ha habido un avance importante en la prevención de esta enfermedad, todavía se estima que hay 1.5 millones de nuevas infecciones al año.[8] Por otro lado, si bien ha habido propuestas para simplificar el tratamiento,[9] considerando el impacto negativo de seguir los pasos clásicos recomendados durante el cribado y diagnóstico, pretratamiento, tratamiento y seguimiento,[10] solo 21% de los casos son diagnosticados y 13% tratados.[8] Este hecho es inconcebible, dado el avance en la efectividad de los medicamentos ofrecidos para el tratamiento, ya que la terapia es segura, efectiva, de duración relativamente corta, proporcionando una respuesta virológica sostenida que supera 95% de los casos tratados.[11] Por lo tanto, en estos momentos se debe implementar el diagnóstico del VHC para reducir la carga de la enfermedad.

En cuanto a la hepatitis, las recomendaciones de la OMS incluyeron objetivos de vacunación contra el VHB, examen de suministro de sangre, aumento del diagnóstico y tratamiento para lograr una reducción de 90% de nuevas infecciones por los virus B y C y una reducción de 65% de la mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas para 2030. Ante las dificultades, agravadas por la pandemia de COVID-19, se trazaron nuevos objetivos y propuestas. Ejemplificando las dificultades que ha traído el COVID-19, respecto al VHC, a través de un modelo matemático que evaluó el posible impacto de un retraso "en 1 año", suponiendo una "pausa" en el cribado, el diagnóstico y el tratamiento en 2020, tendríamos 44,800 casos más de CHC y 72,300 muertes más, relacionadas con enfermedades hepáticas.[12] En 2022, la OMS en su 75ª Asamblea Mundial de la Salud diseñó una nueva propuesta para el período 2022-2030 a través de las "Estrategias mundiales del sector de la salud contra el VIH, hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el período 2022-2030", aprobando su implementación en los próximos 8 años, esperando una mejora en los indicadores de estas enfermedades.[13]

Con base en lo anterior, es necesario perseverar para alcanzar las metas propuestas en materia de VHB y VHC, ya que a pesar de los avances observados en la reducción de la incidencia/prevalencia de enfermedades hepáticas, aún queda mucho por hacer. En cualquier caso, ya se han observado efectos en la epidemiología de las etiologías de las enfermedades hepáticas. Así, los virus pierden paulatinamente un lugar destacado; sin embargo, otras causas persisten o se espera que aumenten.

En este contexto, llamamos la atención sobre las enfermedades hepáticas derivadas del consumo abusivo de bebidas alcohólicas.

La enfermedad hepática asociada al alcohol es la causa más común de cirrosis, insuficiencia hepática y mortalidad relacionada con el hígado en muchas regiones del mundo, incluidas Europa y América del Norte.[14]

La prevalencia mundial del trastorno por consumo de alcohol es de 5.1% (283 millones de personas), con mayor prevalencia entre hombres y mujeres en Europa (14.8% y 3.5%, respectivamente) y América (11.5% y 5.1%, respectivamente). Tiende a ser más prevalente en los países de ingresos altos y es probable que no se notifique ni se diagnostique en los países de ingresos bajos.[1,14]

El abuso crónico de alcohol durante meses o años hace que casi todos los pacientes desarrollen esteatosis hepática; hasta un tercio de las personas que continúan con un consumo excesivo de alcohol progresa a esteatohepatitis y hasta 20% desarrolla cirrosis (alrededor de 2% de los pacientes con cirrosis pueden tener CHC). La prevalencia de enfermedad hepática avanzada varía entre 2% y 5% en los grupos de riesgo, con diferencias sustanciales según edad, sexo e historial de consumo de alcohol.[14-17] Es importante contextualizar que, dentro del espectro de esta evolución, entre 20% y 30% de los pacientes presentarán un episodio de hepatitis alcohólica, con toda su gravedad.[14]

Cabe destacar el aumento de la incidencia de enfermedades hepáticas en pacientes más jóvenes y del sexo femenino, así como la presencia de comorbilidades como obesidad y esteatosis hepática metabólica, que aumentan los efectos deletéreos de las enfermedades hepáticas asociadas al consumo de alcohol, resultando en enfermedad hepática más avanzada.[14,16,17]

También es importante señalar que la mortalidad relacionada con el alcohol no depende únicamente de las enfermedades hepáticas, ya que aumenta 3.2 veces el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y 5.1 veces por cáncer.[14]

Aunque un estudio observacional retrospectivo,[18] que evaluó tres bases de datos en Estados Unidos, observó una estabilidad en la prevalencia de enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol en las últimas dos décadas, encontró un aumento creciente en los casos con fibrosis más avanzada (F3 y F4), así como de hospitalizaciones, complicaciones de cirrosis, CHC y trasplante de hígado.

El alcohol es la principal causa de cirrosis en el mundo y es responsable de casi 60% de los casos de cirrosis en Europa, América del Norte y América Latina.[1] De 1990 a 2017, la prevalencia de cirrosis relacionada con la enfermedad hepática por alcohol aumentó casi 80%.[8]

En un estudio de cohorte poblacional, los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad general (HR=4.70; IC 95%: 4.35 a 5.08), siendo el riesgo relacionado con la enfermedad hepática particularmente alto (43% de todas las muertes, HR=167.6; IC 95%: 101.7 a 276.3), lo que demuestra la importancia de aumentar la vigilancia en esta población de pacientes.[19]

En los últimos años, se ha observado un aumento de la mortalidad por enfermedades hepáticas.[1] En América del Norte, el alcohol ha superado al VHC como causa de muertes relacionadas con enfermedades hepáticas debido a un aumento continuo en las últimas décadas, con incrementos anuales superiores a 3%. Este aumento parece afectar a personas más jóvenes.[15] El alcohol sigue siendo el agente etiológico más común de enfermedad hepática en pacientes en lista de espera de trasplante de hígado en hombres y la segunda causa más común en mujeres en los Estados Unidos.[14,17] La tendencia al aumento de los trasplantes resultante de la enfermedad hepática asociada al alcohol es anterior a la pandemia de COVID, pero el aumento se aceleró, incluido un aumento de las hospitalizaciones y los trasplantes de hígado. Durante el período 2019 a 2040, se prevé que un total de 1,003,400 personas morirán de enfermedad hepática asociada al alcohol si no hay cambios en el estado actual del control del abuso de alcohol.[17]

Dado el crecimiento del consumo de alcohol y la prevalencia de enfermedades hepáticas resultantes del mismo,[16,17] observamos la necesidad de mayor conciencia sobre las consecuencias de este incremento en el consumo y la necesidad de intervenciones específicas. Creemos que en la mayoría de los países se ha descuidado la atención al alcohol y que, sin intervenciones a nivel global, podemos anticipar, en los próximos años, un fuerte aumento de la mortalidad.

El término esteatohepatitis no alcohólica, acuñado inicialmente por Ludwig et al.,[20] y posteriormente incluido bajo el espectro de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, ha sido objeto de

acalorados debates en términos de nomenclatura en los últimos años. Actualmente, los términos a utilizar son: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Se ha creado una nueva categoría llamada MetALD para describir a aquellos con MASLD que consumen mayores cantidades de alcohol.[21] Hecha esta observación, creemos importante considerar que esta definición (MASLD) refleja no solo a los pacientes con esteatohepatitis, sino también a aquellos con esteatosis simple, así como a aquellos que progresaron a cirrosis. Cabe señalar que el CHC, al igual que en pacientes con VHB, puede ocurrir en pacientes sin cirrosis.[22]

Habiendo resaltado esto, es importante llamar la atención sobre la alta prevalencia de pacientes con MASLD. Así, cuando se evaluó la epidemiología global de MASLD en una revisión sistemática y metaanálisis, incluyendo 86 estudios con 8,515,431 individuos de 22 países,[23] la prevalencia global fue de 25.24%, con énfasis en Medio Oriente (31.79%) y América del Sur (30.45%). La prevalencia de MASH osciló entre 1.5% y 6.45%. La "epidemia" de obesidad favorece cambios metabólicos y la carga clínica y económica es enorme. Sin embargo, nos parece más relevante una segunda revisión sistemática liderada por el mismo autor,[24] que ahora evalúa 92 estudios (9,361,716 individuos), en la cual se demostró una prevalencia global de 38%. Así, se observó un aumento de alrededor de 50% en el período 1990-2006 y 2016-2019, siendo la prevalencia en América Latina de 44.37%. En esta evaluación, la prevalencia de MASH fue de 5.27%. En la cohorte de MASLD sin biopsia, la tasa de mortalidad combinada por 1000 personas-año fue: 12.60 (6.68-23.67) para mortalidad por todas las causas; 4.20 (1.34-7.05) para mortalidad cardio específica; 2.83 (0.78-4.88) para la mortalidad específica del cáncer extrahepático; y 0.92 (0.00-2.21) para la mortalidad específica del hígado.

Las implicaciones de cambiar la epidemiología de MASLD son de gran relevancia, ya que actualmente es la más común entre las enfermedades hepáticas. Una minoría de pacientes progresará a cirrosis o CHC, pero el número está aumentando dada su creciente incidencia. A esto se suma el hecho de que, al afectar cada vez más a individuos jóvenes, el tiempo para que se presenten las complicaciones de la enfermedad se incrementa considerablemente. Se destaca una proyección creciente de esta enfermedad ante los cambios en la alimentación y la urbanización, el aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2, más en los países en desarrollo.[25]

En el estudio de cohorte más grande relacionado con MASLD realizado en América del Sur, el síndrome metabólico, la presión arterial alta y la diabetes tipo 2 se asociaron de forma independiente con fibrosis significativa, esteatosis grave e inflamación.[26]

Por lo tanto, a pesar de las diferencias regionales, la carga de MASLD en el sistema de salud es y será enorme. Como la enfermedad hepática crónica tarda en progresar, este aumento en la prevalencia de MASLD conducirá a un aumento creciente de los casos de cirrosis y sus complicaciones en una o dos décadas.

La posibilidad de que un paciente con MASH evolucione a cirrosis se considera entre 4% y 25%.[25,27] En cuanto a la incidencia de CHC en pacientes con MASLD, una revisión sistemática, metaanálisis y metaregresión, que incluyó 18 estudios y 470,404 pacientes, demostró que en pacientes con MASLD sin cirrosis, la incidencia de CHC fue de 0.03 por 100 personas-año; en pacientes con cirrosis, la incidencia fue de 3.78 por 100 personas-año y en pacientes con cirrosis sometidos a programa de detección de CHC, la incidencia fue de 4.62 por 100 personas-año. Los pacientes con cirrosis por MASLD tienen un riesgo de CHC similar al de otras etiologías, sin embargo, la evidencia del riesgo en pacientes con MASH o esteatosis simple es limitada, y la incidencia de CHC en estas poblaciones puede estar por debajo de los umbrales para recomendar el cribado.[28]

Aunque la enfermedad cardiovascular es actualmente la principal causa de mortalidad en pacientes con MASLD,[29] debido al creciente consumo de alcohol, el envejecimiento de la población general y la creciente prevalencia de factores de riesgo metabólicos, se predice un aumento dramático en la mortalidad asociada con MetALD en las próximas décadas.[1,17]

Desde el punto de vista epidemiológico, el comportamiento de las cuatro causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica avanzada, así como el cambio de perfil que se está produciendo y que se prolongará durante décadas, es importante que también tengamos una idea conceptual actua-

lizada de la enfermedad hepática crónica avanzada y sus efectos en la salud de los pacientes.

Se ha considerado una nueva definición de cirrosis descompensada,[30] donde luego se consideraría con diferentes niveles de gravedad:

1) Descompensación no aguda de la cirrosis (DNAC); representada por la presencia de ascitis de formación lenta y progresiva o encefalopatía hepática (EH) leve de grado 1 o 2 o ictericia progresiva en la cirrosis no colestásica. En general, los pacientes no requieren hospitalización, no han tenido descompensaciones previas y presentan un evento de descompensación.

2) Descompensación aguda de la cirrosis (DAC); cuando una o más complicaciones aparecen de forma aguda, representadas por la presencia de un primer episodio de ascitis o ascitis recurrente grado 2/3 dentro de dos semanas, un primer episodio de EH o cuando aparece de forma aguda recurrente (en pacientes con conciencia normal previa), hemorragia digestiva aguda e infección bacteriana aguda. Generalmente, se trata de pacientes que requieren hospitalización; es frecuente que ya hayan tenido descompensación previa y presenten más de un evento de descompensación. Destacamos que, de forma original, se consideró aquí la infección, por su pronóstico sombrío. La preocupación por la infección es grande y será cada vez mayor dada la creciente frecuencia de bacterias multiresistentes (BMR). En este sentido, la OMS señala la resistencia a los antimicrobianos como una de las mayores amenazas para la salud mundial. Las infecciones causadas por BMR causan alrededor de 700,000 muertes al año en todo el mundo, y se prevé un aumento debido al uso indiscriminado de antimicrobianos. La frecuencia de BMR puede alcanzar 60% en ciertos países y existe una amenaza real de que los antibióticos dejen de funcionar en el futuro. Los pacientes con cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar resistencia bacteriana, ya que a menudo se prescriben antibióticos (25% de los pacientes con uso a largo plazo), con frecuencia se someten a procedimientos invasivos y frecuentemente tienen hospitalizaciones recurrentes.[31]

3) Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF): actualmente, las definiciones más utilizadas de ACLF, que es la presentación más grave de DAC, son la propuesta por el *Chronic Liver Failure Consortium* (CLIF-C), afiliado a la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la propuesta por el *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) *ACLF Research Consortium* (AARC), y la propuesta por el *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* (NACSELD).[32-35] En un estudio de cohorte prospectivo, concluimos que la definición de ACLF propuesta por el CLIF-C tuvo el mejor rendimiento en la predicción de la mortalidad a los 28 y 90 días en comparación con los criterios propuestos por AARC y NACSELD.[36]

ACLF se diagnostica cuando se produce un deterioro agudo de la función hepática, generalmente con un factor precipitante, con fallo orgánico y elevada mortalidad a los 28 días.[32] En cuanto a los factores precipitantes, los más frecuentes son la infección y el consumo de alcohol.[37] En América Latina, cuando se evaluaron 1274 pacientes con DAC (395 con ACLF al ingreso), la infección bacteriana estuvo presente en 47.6% de los pacientes con ACLF y en 28.6% de aquellos sin ACLF, y la infección y la septicemia se asociaron con mayor mortalidad.[38]

Al evaluar la carga global de ACLF, una revisión sistemática con metaanálisis demostró que 35% de los pacientes hospitalizados con DAC tienen ACLF, siendo la mortalidad 58% en los primeros 90 días (mayor en América del Sur, que es 73%). La insuficiencia renal aguda fue la manifestación más frecuente (50% de los casos), siendo la insuficiencia respiratoria la insuficiencia orgánica más infrecuente observada (11% de los casos). Este estudio también demostró que la infección bacteriana era el factor desencadenante más frecuente (35% de los casos), seguida de la hemorragia digestiva y el abuso de alcohol (22% y 19% de los casos, respectivamente).[39]

Para caracterizar la evolución clínica de los pacientes con DAC y predecir la posibilidad de que desarrollen ACLF se diseñó el estudio PREDICT.[40] Este fue un estudio observacional prospectivo que evaluó a 1071 pacientes con DAC. A pesar de no poder identificar factores predictivos, caracterizaron tres poblaciones con distintos cursos clínicos y dos mecanismos fisiopatológicos principales (inflamación sistémica e hipertensión portal). Así, se observó que una porción de los pacientes presentaba una condición considerada pre-ACLF, ya que desarrollaron ACLF con una mortalidad a 3 meses y 1 año de 53.7% y 67.4%, respectivamente, y en

la cual había un alto grado de inflamación sistémica con empeoramiento de la evolución; una porción tenía cirrosis descompensada inestable, requiriendo una o más hospitalizaciones y con una mortalidad a 3 meses y 1 año de 21.0% y 35.6%, respectivamente, con bajo grado de inflamación sistémica, pero con complicaciones de la hipertensión portal, y un tercer grupo de pacientes con cirrosis descompensada estable, que no requirieron nuevos ingresos y con una mortalidad a 1 año de 9.5% (grado inflamatorio bajo y mejoría durante el seguimiento). Llegaron a la conclusión de que la DAC sin ACLF es una condición heterogénea que requiere más estudios para la predicción del pronóstico.

En comparación con la población general, la presencia de cirrosis compensada y descompensada aumenta el riesgo de mortalidad de 5 a 10 veces, de forma respectiva, debido principalmente al desarrollo de complicaciones relacionadas con la cirrosis (ascitis, ascitis refractaria, sangrado por varices gastroesofágicas, EH, daño renal agudo e infecciones). Se informa que la supervivencia general de personas con cirrosis compensada y descompensada es de alrededor de 87% vs. 75% en 1 año y 67% vs. 45% en 5 años, respectivamente. La tasa anual de transición de una enfermedad compensada a una descompensada es de alrededor de 4% a 12%. Una vez que el paciente desarrolla ACLF, el pronóstico es aún más sombrío.[1,41,42]

Dentro del espectro de la enfermedad hepática crónica avanzada, es importante contextualizar el CHC, ya que la cirrosis, por sí misma, puede considerarse una enfermedad preneoplásica. Así, más de 90% de los casos de CHC ocurren en pacientes con enfermedad hepática crónica establecida.

El cáncer de hígado en todo el mundo sigue siendo la cuarta causa de mortalidad relacionada con el cáncer después del cáncer de pulmón, de mama y colorrectal, pero es la segunda causa de mortalidad relacionada con el cáncer en los hombres. La incidencia y la mortalidad atribuidas al CHC son muy similares, lo que sugiere una alta tasa de letalidad. Es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis y su incidencia está aumentando en la mayoría de los países del mundo, especialmente en los más desarrollados. Se proyecta un aumento de más de 35% en los casos, dados los factores de riesgo actuales y el envejecimiento y crecimiento de la población. La disminución esperada resultante de la profilaxis del VHB y del tratamiento del VHC se verá compensada por el aumento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas, así como por el abuso de alcohol.[1,8,26,43,44]

El problema aumenta a medida que muchos descuidan la vigilancia, lo que impide el diagnóstico temprano y el consiguiente tratamiento curativo. En una revisión sistemática con metaanálisis de 29 estudios y 118,799 pacientes, el número estimado de vigilancia fue de 24.0% (IC 95%, 18.4-30.1). En el análisis de subgrupos, la vigilancia fue mayor entre los gastroenterólogos/hepatólogos y menor en la atención primaria (73.7% frente a 8.8%). En pacientes con MASLD y aquellos con enfermedad hepática relacionada con el alcohol, la vigilancia fue inferior a la realizada en pacientes con enfermedad hepática crónica relacionada con el VHC. En 8 estudios que evaluaron medidas de educación en vigilancia e intervención, se observó un aumento en el diagnóstico precoz del tumor, con la consiguiente mayor supervivencia.[45] Así, es fundamental fomentar la vigilancia de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.[45,46]

Actualmente, nos encontramos en un momento crucial en términos de concientización, reconocimiento y manejo de las enfermedades hepáticas a nivel global. La carga de la cirrosis puede reducirse mediante la prevención primaria, ampliando los programas de vacunación contra la hepatitis B, llevar a cabo programas sociales para crear conciencia sobre los daños causados por el alcohol y la obesidad, así como acelerar programas de prevención e identificación del VHC. Establecer un impuesto de mayor precio a las bebidas alcohólicas e identificar adecuadamente los alimentos para prevenir la obesidad parecen acciones que podrían reducir en gran medida la carga causada por las enfermedades hepáticas. Como podemos ver, la prevención primaria se basa principalmente en una política gubernamental.[1,47]

La prevención secundaria debe identificar tempranamente a los pacientes con cirrosis, antes de que aparezcan complicaciones. En este punto sería importante identificar a las poblaciones de riesgo (personas que consumen bebidas alcohólicas, aquellas con riesgo de infección por virus hepatotrópicos, obesos, diabéticos, etc.) e iniciar medidas intervencionistas, con el objetivo de evitar el siguiente paso, es decir, la prevención terciaria, que implicaría reducir el impacto de las complica-

ciones de la cirrosis (ascitis, sangrado por varices, EH, CHC y muerte), después del diagnóstico.[47] En estos casos, el papel de los médicos en la prevención sería prioritario.

De relevancia ha sido el papel del hepatólogo en el tratamiento de las causas de las enfermedades hepáticas, principalmente enfermedades hepáticas relacionadas con el VHB y el VHC, previniendo su progresión, así como su papel en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis. Sin embargo, una vez eliminado el agente etiológico, entendemos que, en los últimos años, cuando evaluamos las posibilidades de reducir la carga de la cirrosis, en su fase más temprana, se han observado pocos avances. Los únicos fármacos que han demostrado eficacia fueron los betabloqueantes no selectivos. Aunque descritos hace más de 40 años,[48] se utilizaron básicamente en la profilaxis de la hemorragia digestiva por rotura de várices gastroesofágicas. Más recientemente, gracias al estudio de Villanueva et al.,[49] se ha producido un cambio de paradigma, centrándose en el tratamiento de la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) en lugar de únicamente el sangrado por várices de alto riesgo y así prevenir episodios de descompensación. Reducir la presión portal, reduce la progresión de la cirrosis.[50]

En este contexto, el diagnóstico no invasivo de la HPCS en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada de diferentes etiologías se puede realizar con elastografía hepática y no solo a través del gradiente de presión venoso portal (aunque es un estándar ideal, es un método invasivo y poco accesible). Un estudio de cohorte con gran número de pacientes demostró que la rigidez hepática en la elastografía ≤15 kPa y un recuento de plaquetas ≥150 000 descartan la HPCS en la mayoría de las etiologías. Sin embargo, el mejor punto de corte para determinar HPCS fue cuando se observó rigidez hepática ≥ 25 kPa (este valor no tiene el mismo significado que en pacientes obesos con MASH).[51] Estos datos están en línea con la última reunión de Baveno.[52]

Se demostró, tanto en un estudio de cohorte,[53] como en una revisión sistemática y metaanálisis,[54] que el carvedilol reduce el riesgo de descompensación y mortalidad en pacientes con cirrosis compensada. El uso de carvedilol aumenta la proporción de respondedores a 75% (frente a 50% de los betabloqueantes tradicionales).[55] Aunque el carvedilol es el beta bloqueador de elección en pacientes con cirrosis y HPCS, se necesita más evidencia para dar una recomendación sólida sobre su papel en todos los pacientes con LSM ≥25 kPa (especialmente en aquellos sin signos evidentes de hipertensión portal, como várices esofágicas, circulación colateral en la ecografía, etc.).[56]

Además de los tratamientos etiológicos, una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la cirrosis han motivado la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que sean capaces de actuar en etapas clave de la patogénesis, como el eje intestino-hígado, la inflamación sistémica y las disfunciones inmunológicas. A pesar de que existen estudios con medicamentos como estatinas,[57,58] anticoagulantes,[59] probióticos,[60] rifaximina y otras propuestas terapéuticas para actuar sobre el microbioma,[61,62] todavía tenemos poco que ofrecer a los pacientes con cirrosis compensada.

Por lo tanto, el objetivo que se puede plantear para evitar el impacto de la enfermedad hepática crónica avanzada es fomentar la vacunación contra el VHB, eliminar el VHC y aumentar la conciencia comunitaria sobre las enfermedades derivadas del consumo excesivo de alcohol y las derivadas del MASLD, además de fomentar la detección temprana de cirrosis. Sin embargo, en vista de la creciente carga de las enfermedades hepáticas que ocurrirá en esta primera mitad de este siglo, es esencial tener una mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad hepática crónica, con énfasis en la fibrogénesis, para que nuevas perspectivas terapéuticas con agentes antifibróticos, actualmente experimentales, se conviertan en una nueva realidad.

Referencias

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79:516-537.
2. Nader LA, Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. Liver Int 2014; 34:844-849.
3. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. J Hepatol 2012; 57:730-557
4. Cui F, Shen L, Li L, Wang H, Wang F, Bi S et al. Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China. Emerg Infect Dis 2017; 23:765-772
5. Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SV, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68:937-942
6. Razav H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. Gastroenterol Clin N Am 2020; 49:179–189.
7. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8:879-907.
8. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, Henry L. The Global Burden of Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21:1978-1991.
9. Pawlotsky JM, Ramers CB, Dillon JF, Feld JJ, Lazarus JV. Simplification of Care for Chronic Hepatitis C Virus Infection. Semin Liver Dis 2020; 40:392-402.
10. Thomas DL. State of the Hepatitis C Virus Care Cascade. Clin Liver Dis. 2020; 16:8-11.
11. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023 May 25;ciad319. doi: 10.1093/cid/ciad319. Online ahead of print
12. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts.J Hepatol. 2021;74:31-36.
13. WHO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Geneva: World Health Organization; 2022. July 18, 2022. https://www.who.int/.
14. Arab JP, Addolorato G, Mathurin P, Thursz MR. Alcohol-Associated Liver Disease: Integrated Management With Alcohol Use Disorder. Clin Gastroenterol Hepatol 2023; 21:2124–2134.
15. Avila MA, Dufour JF, Gerbes AL, Zoulim F, Bataller R, Burra P et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a Gut round table meeting. Gut. 2020; 69:764-780.
16. Patel PV, Flamm SL. Alcohol-Related Liver Disease Including New Developments. Clin Liver Dis. 2023; 27:157-172
17. Anouti A, Mellinger JL. The Changing Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease: Gender, Race, and Risk Factors. Semin Liver Dis.2023; 43:50-59.
18. Dang K, Hirode G, Singal AK, Sundaram V, Wong RJ. Alcoholic Liver Disease Epidemiology in the United States: A Retrospective Analysis of 3 US Databases. Am J Gastroenterol. 2020;115:96-104.
19. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, Söderling J, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. Gut. 2021; 70:170-179.
20. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55:434-438.
21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023; 79:1542-1556.
22. Tovo CV, de Mattos AZ, Coral GP, Sartori GDP, Nogueira LV, Both GT et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis. World J Gastroenterol. 2023;29:343-356.
23. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64:73-84.
24. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review.Hepatology. 2023; 77:1335-1347
25. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. J Hepatol. 2023; 79:842-852.
26. Akambase JA, Prieto JE, Mattos AZ, Mattos AA, Carrera E, Díaz-Ferrer J et al. Epidemiology and risk factors for histopathologic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in South America. Aliment Pharmacol Ther. 2023; 58:526-536.
27. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019; 70:151-171.
28. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatoll. 2022; 20:283-292.
29. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology; 2023; 77:1797-1835.
30. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2022; 76:202–207.
31. Edwards LA, Goldenberg SD, Shawcross DL. Meeting the Challenge of Antimicrobial Resistance in Cirrhosis: The Invisible Threat That Lies Within. Gastroenterology. 2021; 161:413-415.
32. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013; 144:1426–37.
33. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int 2009; 3:269–82.
34. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. Hepatology 2014; 60:250–256.
35. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study ofthe Liver (APASL) 2014. Hepatol Int 2014; 8:453–471.
36. Leão GS, Lunardi FL, Picon RV, Tovo CV, de Mattos AA, de Mattos ÂZ. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. Ann Hepatol. 2019; 18:373-378
37. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2021; 74:1097-1108.
38. Farias AQ, Curto Vilalta A, Momoyo Zitelli P, Pereira G, Goncalves LL, Torre A et al. Genetic Ancestry, Race, and Severity of Acutely Decompensated Cirrhosis in Latin America. Gastroenterology. 2023; 165:696-716.
39. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, Mezey E, Hamilton JP, Pose E et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. Gut 2022; 71:148-155.
40. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology.J Hepatol 2020; 73:842-854.
41. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol. 2018; 68:563–576.
42. Gustot T, Stadlbauer V, Laleman W, Alessandria C, Thurset M. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. J Hepatol 2021;75 Suppl 1:S36-S48.
43. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. Hepatology 2018; 67:600-611.
44. Reddy KR, McLerran D, Marsh T, Parikh N, Roberts LR, Schwartz M et al. Incidence and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: The Multicenter Hepatocellular Carcinoma Early

Detection Strategy (HEDS) Study. Gastroenterology. 2023; 165:1053-1063.
45. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hepatology 2021; 73:713-725.
46. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023; 78:1922-1965.
47. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet. J Hepatol 2021; 75: Suppl 1:S3-S13.
48. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. N Engl J Med. 1981; 305:1371-1374.
49. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019; 393:1597-1608.
50. Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18:313-327.
51. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2021; 116:723–732.
52. Franchis R de, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022; 76:959-974.
53. Serper M, Kaplan DE, Taddei TH, Tapper EB, Cohen JB, Mahmud N. Nonselective beta blockers, hepatic decompensation, and mortality in cirrhosis: A national cohort study. Hepatology. 2023; 77:489-500.
54. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. J Hepatol. 2022; 77:1014-1025.
55. Rabiee A, Garcia-Tsao G, Tapper EB. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? Clin Liver Dis. 2022;19:118-123
56. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. Liver Int. 2023; 43:1183-1194.
57. Sharpton SR, Loomba R. Emerging role of statin therapy in the prevention and management of cirrhosis, portal hypertension, and HCC. Hepatology. 2023; 78:1896-1906.
58. Sharma R, Simon TG, Hagström H, Lochhead P, Roelstraete B, Söderling J et al. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Severe Liver Disease in Individuals With Noncirrhotic Chronic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr 28:S1542-3565(23)00317-8. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.017. Online ahead of print.
59. Sanchez AP, Turon F, Martinez J, Fortea JI, Hernandez-Guerra M, Alvarado-Tapias E et al. Rivaroxaban improves survival and decompensation in cirrhotic patients with moderate liver dysfunction. Double-blind, placebo controlled trial. J Hepatology 2023; 78(S1): S1–S99.
60. Huang L, Yu Q, Peng H, Zhen Z. Alterations of gut microbiome and effects of probiotic therapy in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101(51):e32335.
61. Bajaj JS, Ng SC, Schnabl B. Promises of microbiome-based therapies. J Hepatol. 2022;76: 1379-1391.
62. Caraceni P, Abraldes JG, Ginès P, Newsome PN, Sarin SK. The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: From drug repurposing to drug discovery. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S118-S134.

CAPÍTULO 2

Alcohol y Enfermedad Hepática Esteatósica Metabólica (EHEM) como Causas Principales de Daño Hepático

Autores:
Marco Antonio Olivera Martínez, MD., FACP., FAASLD.*, Nathalie Khoury, MD.**, Faruq Pradhan, MD.***

Introducción

Con el diseño y utilización de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C en los últimos 10 años, la enfermedad hepática por uso de alcohol (EHA) y la enfermedad hepática esteatósica metabólica (EHEM) (previamente conocida como enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico o EHNA) ocupan los dos primeros lugares en morbimortalidad por enfermedad hepática crónica y trasplante hepático.[14]

Por otro lado, desde 2020 se ha visto un incremento en el uso de bebidas alcohólicas e incidencia de hepatitis aguda inducida por alcohol (HAA) en nuestra sociedad en relación con la pandemia por COVID-19, probablemente en asociación estrecha al aislamiento social prolongado.[2]

Los mecanismos de daño hepático y progresión tanto de la EHA como EHEM desde la esteatosis a la fibrosis y potencialmente cirrosis y cáncer hepatocelular, comparten vías metabólicas e inflamatorias que les son comunes y que también coinciden con otras enfermedades hepáticas.[3] De hecho, estas entidades pueden ser tan similares en su fisiopatología, que uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de EHEM, es excluir el consumo excesivo de alcohol u otras enfermedades hepáticas para su fundamentación.[4]

Una de las características compartidas por estas enfermedades hepáticas es la necesidad de períodos sostenidos de agresión directa al hígado y desarrollo de inflamación crónica para el establecimiento de una lesión irreversible (cirrosis). Ambas enfermedades conllevan la activación de células inmunocompetentes en el hígado: neutrófilos (células de Kupffer) y células estrelladas, que a su vez son mediadoras en el reclutamiento de monocitos desde la circulación periférica, que contribuyen a perpetuar el fenómeno inflamatorio, permitiendo la progresión de la enfermedad.

El objetivo de este capítulo es la revisión de los fenómenos inmunológicos y las vías de la respuesta inflamatoria particulares a cada una de estas enfermedades y la caracterización de sus similitudes y diferencias. Es importante señalar que muchos de los

*Professor of Medicine. Michael F. Sorrell Distinguished Chair in Internal Medicine Associate Program Director, Transplant Hepatology Fellowship Department of Internal Medicine Section of Gastroenterology & Hepatology University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE.
**Nathalie Khoury, MD Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology & Hepatology, University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE.
***Faruq Pradhan, MD, Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine Section of Gastroenterology & Hepatology, University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE.

mediadores que participan en la génesis de ambas enfermedades, juegan papeles característicos y en ocasiones parecen tener acciones paradójicas de aquellas que les son propias. Se trata de un "rompecabezas" en donde algunas de las piezas aún no han sido colocadas en su sitio para explicar su interacción con el resto de la cascada inflamatoria.

Por motivos didácticos, el capítulo se divide en la fisiopatología del daño hepático causado por alcohol y una segunda parte aborda los cambios que ocasionan la EHEM. Muchos de estos fenómenos suceden en forma simultánea en ambas enfermedades.

Alcohol y su relación con el desarrollo de enfermedad hepática

La enfermedad hepática por uso de alcohol (EHA) es una entidad que se desarrolla exclusivamente después de una exposición prolongada (años) al etanol y se presenta solamente en una minoría de individuos.[1] La secuencia de esta enfermedad inicia con el desarrollo de infiltración de grasa al hígado y progresa a hepatitis aguda inducida por alcohol (aunque no siempre es evidente de forma clínica) y posteriormente fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.[1,5]

La fibrosis que se desarrolla en la EHA es el resultado de un desequilibrio entre el depósito de matriz extracelular y su reabsorción.[5] Este fenómeno, a su vez, es producido por un mecanismo dual que incluye la activación de macrófagos (células de Kupffer) y un incremento simultáneo en la permeabilidad de la mucosa del tracto digestivo, que va seguida del aumento en la producción de lipopolisacárido (LPS) por parte de la microbiota intestinal y ello estimula la producción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por citocinas,[6] generación del inflamasoma,[1] muerte de hepatocitos, estimulación de células estrelladas y potencialmente degeneración neuronal que ha sido documentada en modelos murinos.[7]

Para entender los mecanismos mediante los cuales el alcohol es capaz de inducir daño hepático progresivo, es importante comprender que el valor nutricio del etanol es casi el doble del que provee la glucosa, 7 kcal por gramo y constituye hasta 50% de la dieta de pacientes con enfermedad por uso de alcohol.[1,8] Las vías metabólicas del etanol en el hígado utilizan catalasas y reductasas que dependen de la generación de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y su versión reducida (NADH), citocromos, deshidrogenasas y generan productos intermedios; aldehídos y especies reactivas de oxígeno (ROS)[9] que inducen daño hepático por estrés oxidativo.[10]

Por otro lado, el papel que juega la microbiota intestinal en la producción de LPS y su asociación con efectos sistémicos es bien conocido desde la década de 1950[11] y de manera más reciente; la capacidad del hígado de disminuir esta respuesta inflamatoria mediante procesos de detoxificación, excreción y producción de citocinas antinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) que ha sido documentada.[12]

Las interacciones entre el alcohol y LPS resultan en alteraciones de la respuesta inflamatoria a diferentes niveles y órganos; en el caso del hígado, se puede resumir en 4 diferentes eventos:

a) La exposición crónica al etanol incrementa la inflamación mediante la sensibilización de los macrófagos sinusoidales, permitiéndoles una producción mayor de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)
b) La exposición prolongada al etanol reduce la capacidad hepática de producir citocinas antiinflamatorias, principalmente IL-10
c) El metabolismo hepático del etanol produce ROS y acetaldehído
d) El consumo crónico de alcohol disminuye la capacidad hepática de aclaramiento de LPS.

El resultado neto de estos fenómenos es el incremento en la concentración hepática y en circulación periférica de citocinas proinflamatorias,

un aumento importante en la generación de estrés oxidativo, disminución en la producción de energía (en forma de ATP), e incremento de LPS en la circulación periférica que contribuye al desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica.[13]

El estrés oxidativo generado por estos fenómenos permite la acumulación intracelular (en el hepatocito) de ácidos grasos que contribuyen a la cascada inflamatoria, estimulando la producción de interleucina 8 (IL-8).[14]

Hasta ahora hemos abordado los fenómenos inflamatorios que preceden al desarrollo de lesión hepática asociada al consumo de alcohol. En forma simultánea se desencadenan anomalías en el metabolismo de los lípidos que permite su acumulación en el hígado y su posterior papel en la perpetuación del daño hepático y desarrollo de esteatosis y esteatohepatitis.

Existen por lo menos tres mecanismos que permiten la acumulación de grasa en el hígado que se han observado en pacientes con EHA:

a) Aumento de almacenamiento de lípidos
b) Síntesis "de novo" y oxidación de ácidos grasos
c) Falla en la exportación de triglicéridos (TGs).

Un evento que probablemente es clave en el desarrollo de EHA y relacionado con el almacenamiento de lípidos, es la alteración que se provoca en el tejido adiposo periférico en los individuos que consumen alcohol crónicamente y que permite una mayor actividad de la lipólisis a nivel local, lo que genera gran concentración de ácidos grasos disponibles para su almacenamiento en el hígado y favorece la secreción de adiponectina, lectina y factor de crecimiento de fibroblastos.[15]

También se ha demostrado que la administración crónica de etanol en modelos murinos, permite el desarrollo de resistencia a la insulina y la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo blanco, que, en consecuencia, incrementa la descomposición de triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, aumenta la presencia de TNFa lo que, a su vez, promueve el estrés del retículo endoplásmico tanto a nivel de tejido adiposo como en el hígado.[16]

La síntesis de lípidos "de novo" en el hígado ocurre cuando los carbohidratos son transformados en triglicéridos mediante la descomposición de la acetil-CoA.

Esta vía metabólica está estrechamente relacionada con la actividad de la proteína de unión a elementos de respuesta a esteroides tipo 1c (SREBP-1c), que es una molécula presente en el retículo endoplásmico (RE) y cuya activación parece favorecer el desarrollo de esteatosis hepática. El etanol activa SREBP-1c mediante la formación de ROS, lo que produce estrés del RE y genera la presencia de caspasas pro-apoptóticas, principalmente caspasa-12.[1,17]

En lo que respecta a la falla en la exportación de TGs, es importante señalar que el hígado exporta TGs en forma de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) mediante la fusión de pequeñas gotas de lípidos con apolipoproteína B100 (apoB 100). Este mecanismo se encuentra disminuido en pacientes con en EHA debido al bajo contenido hepático de fosfatidil-colina causado por el consumo crónico de alcohol. Esta disminución en el egreso de TGs hepáticos[18] va acompañada de disminución en la oxidación de ácidos grasos resultante. A su vez, el alcohol contribuye al establecimiento de lesión hepática al interactuar con factores de transcripción y sensores energéticos que finalmente provocarán estrés en el RE y mitocondrias, que redunda en el aumento del estrés oxidativo, impidiendo de esta forma, la generación de energía.

Es también pertinente señalar que la mayoría del alcohol ingerido se metaboliza a través del hígado y de las principales vías oxidativas: alcohol-deshidrogenasa (ADH), aldehído-deshidrogenasa (ALDH) y el sistema de citocromos P450, conocido como sistema microsomal (CYP450). La **FIGURA 1** muestra las vías metabólicas del alcohol en el hígado y el papel de las mitocondrias en el desarrollo del daño hepático.[19]

Algunas de las vías metabólicas que se encuentran comprometidas en la EHA comprenden:

a) Proteína-cinasa activada por AMP (AMPK por sus siglas en inglés), que normalmente regula la generación de energía favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y glicólisis. Esta enzima se encuentra inhibida, lo que produce un incremento de la acetil-CoA carboxilasa y genera esteatosis
b) Proteína-fosfatasa 2A (PP2A): esta enzima se incrementa en presencia de alcohol en el medio y favorece la presencia de apoptosis y contribuye a la inhibición de AMPK (ver inciso a)
c) Adiponectina: esta enzima estimula la oxidación de ácidos grasos en parte mediante sus

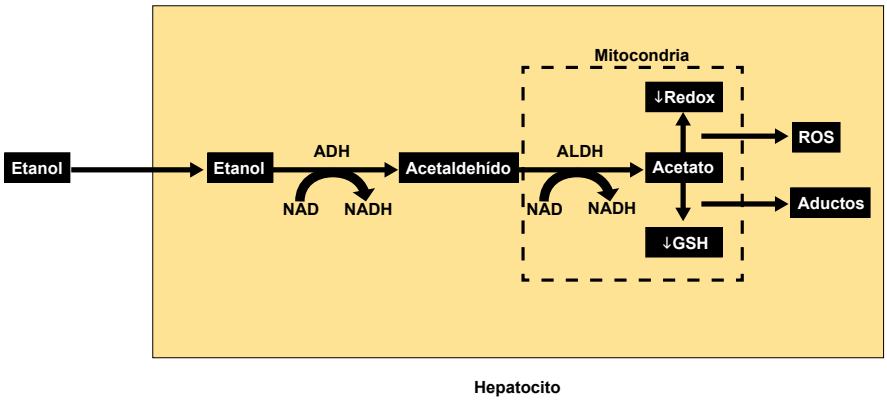


FIGURA 1. Metabolismo del alcohol (etanol) dentro del hepatocito y sus repercusiones metabólicas. El recuadro con línea discontinua representa el metabolismo del etanol dentro de la mitocondria.

ADH: alcohol-deshidrogenasa; ALDH: aldehído-deshidrogenasa; GSH: glutatión; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido; NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducido; ROS: especies reactivas de oxígeno.

interacciones con AMPK; sin embargo, en presencia de etanol, esta vía metabólica también se encuentra comprometida, ya que la adiponectina disminuye su concentración

d) Receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPARs) son receptores nucleares que se encargan de regular los genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos y su transporte y almacenamiento en el tejido adiposo. Una variedad de estos receptores está estrechamente relacionada con SREBP-1c y su regulación/contra regulación, guarda relación con la génesis de esteatosis hepática; esto ha sido demostrado mediante la inhibición del PPARγ con pioglitazona, que previene el desarrollo de esteatosis inducida por etanol.[20,21]

Todos estos fenómenos suceden en forma simultánea o en secuencias rápidas para culminar en la generación de estrés oxidativo del RE y las mitocondrias, con la producción resultante de patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPs). Ello compromete la generación de energía y la capacidad intracelular de oxidorreducción.[22] El alcohol es inicialmente oxidado a acetaldehído mediante la ADH de los hepatocitos (**FIGURA 1**). Esta reacción genera la reducción de NAD a NADH. La producción de NADH a su vez disminuye la capacidad de oxidorreducción mitocondrial y consume glutatión. Mientras esto sucede, el sistema microsomal produce ROS que, al entrar en contacto con el acetaldehído ya producido, generan aductos tóxicos que favorecen daño tisular, incluyendo esteatosis y esteatohepatitis mediante una respuesta inflamatoria local y sistémica mediada por células inmunocompetentes; entre ellas, las células de Kupffer y los monocitos de la circulación periférica lo que conduce a la muerte celular.[22,23]

Una vez que DAMPs y PAMPs se encuentran disponibles en presencia de LPS, la activación de caspasas produce la muerte celular, que puede ocurrir en una de dos formas, dependiendo de la presencia residual de energía en el medio intracelular: apoptosis que no va seguida de liberación de contenido extracelular y causa menor inflamación que la necrosis. Esta última se caracteriza por la estimulación persistente de las cascadas inflamatorias e inmunológicas que preceden a un desequilibrio en la producción de matriz extracelular y aumento en la producción de colágeno tipo 3 que caracteriza la fibrosis hepática (**FIGURA 2**).

Como se puede observar, el uso prolongado de alcohol estimula varios mecanismos de señalización que producen alteraciones metabólicas importantes; entre ellas, el manejo de los lípidos. Algunas de las alteraciones metabólicas causadas por el alcohol comparten fenómenos fisiopatológicos con las anormalidades causadas por la EHEM. Esta aseveración puede demostrarse mediante la observación de que la presencia de esteatosis macrovesicular refleja el desequilibrio entre la captación, síntesis y exportación de lípidos y que representa estrés tisular en el hígado.[1]

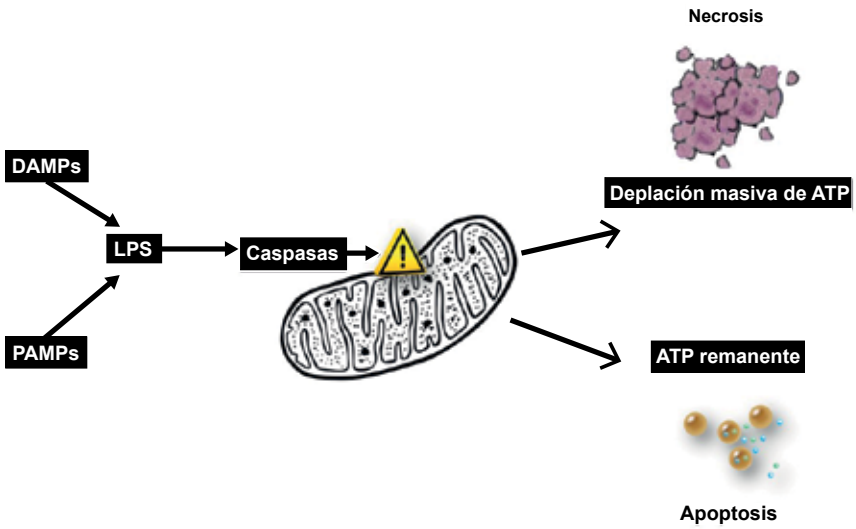


FIGURA 2. Los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) estimulan la liberación de caspasas que afectan la función y estructura mitocondrial. Si la disfunción mitocondrial se presenta en un ambiente en el que existe energía residual en forma de ATP (trifosfato de adenosina), el resultado es la muerte por apoptosis celular. Si la disfunción mitocondrial sucede en un ambiente previamente carente de ATP, el resultado es la necrosis celular que induce activación de la cascada inflamatoria e inmunológica.

Enfermedad hepática esteatósica metabólica (EHEM)

La EHEM es una de las enfermedades hepáticas crónicas más comunes en el hemisferio occidental;[24] es sabido que se asocia a alteraciones metabólicas que incluyen hiperglucemia/diabetes mellitus, sobrepeso/obesidad, dislipidemia, apnea del sueño e hipertensión arterial; el conjunto de estas anormalidades se ha denominado síndrome metabólico y va acompañado de elevación de las pruebas funcionales hepáticas (PFH), principalmente aminotransferasas, y desarrollo de lesión por infiltración de grasa en el hígado: esteatosis y esteatohepatitis. Al igual que las fases avanzadas de la EHA, el proceso inflamatorio que acompaña a estas anormalidades puede progresar hacia fibrosis y cirrosis a lo largo del tiempo.

Las similitudes entre EHEM y EHA son sorprendentes; en el caso de EHEM la evidencia existente señala a la resistencia a la insulina como uno de los eventos primarios en el desarrollo de esteatosis. La resistencia a la insulina favorece el incremento en la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, incrementa la síntesis de ácidos grasos y promueve una disminución en la oxidación de ácidos grasos y la sobreproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos por parte del hígado (**FIGURA 3**).

La EHEM ha cobrado considerable interés en los últimos años debido a su asociación con una mayor morbimortalidad por causas metabólicas (diabetes mellitus) y cardiovasculares.[25]

Para entender los fenómenos que suceden en la EHEM, es importante comprender que el papel del hígado en el metabolismo de lípidos en forma normal incluye: la síntesis y "embalaje" del exceso de energía en forma de lípidos neutros. En circunstancias patológicas, el hígado se convierte en el reservorio de tejido adiposo. A ello se le conoce con el nombre de esteatosis. La esteatosis a su vez es la característica que define a la EHEM.

El primer requerimiento para el desarrollo de EHEM es la presencia de tejido adiposo abundante; la obesidad cumple con este requisito y, dado que el volumen de este tejido sobrepasa su irrigación sanguínea, los adipocitos sufren de hipoxia.

Una vez que los adipocitos son sometidos a hipoxia, comienzan a producir TNFα que a su vez impide la señalización por insulina, lo que ocasiona lipólisis de triglicéridos y liberación de ácidos grasos libres a la circulación periférica. La muerte de los adipocitos induce la activación de la cascada inflamatoria que deteriora aún más la señalización por insulina y favorece la resistencia a esta hormona.[26]

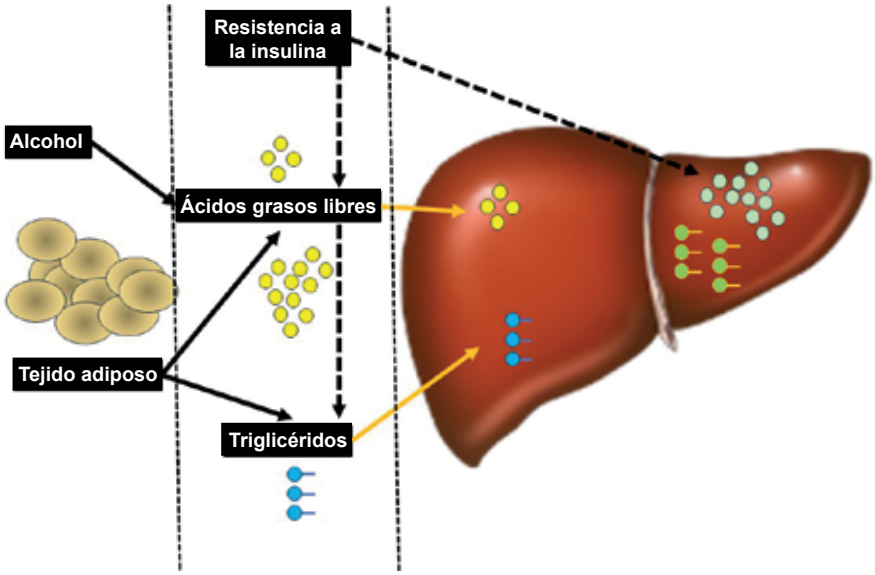


FIGURA 3. El efecto del alcohol y otros estímulos (sobrepeso) sobre el tejido adiposo, ocasionan aumento en la producción de ácidos grasos libres y triglicéridos. La resistencia periférica a la insulina favorece la liberación de estos compuestos a la circulación y su captación por el hígado. A su vez, la resistencia a la insulina favorece la síntesis hepática de ácidos grasos y la sobreproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Tan pronto que la inflamación se ha establecido en el tejido adiposo, la producción de adiponectina disminuye considerablemente. Esto es importante, ya que la adiponectina en condiciones fisiológicas estimula el almacenaje de lípidos en los adipocitos y favorece la sensibilidad a la insulina.[27] Además de la adiponectina, el tejido adiposo sano, produce otras adipocinas que mantienen homeostasis en el metabolismo lipídico, entre ellas se encuentra la leptina.[28]

Después de que se establece la resistencia a la insulina por parte del tejido adiposo, el resultado es un incremento en la liberación de ácidos grasos que a su vez estimula mayor liberación de insulina, lo que obliga mayor producción de proteína transportadora de ácidos grasos 5 (FATP5) y CD36 en el hígado para preparar al órgano para un incremento en el ingreso de estos productos a partir del tejido adiposo. Una vez en el hígado, los ácidos grasos se incorporan a una mayor producción de triglicéridos que resulta en el desarrollo de esteatosis.

A partir de este último fenómeno, se produce un círculo vicioso, ya que los productos intermediarios en el ciclo de síntesis de triglicéridos estimulan ciertas enzimas; entre ellas la proteína-cinasa épsilon (PKCε) que promueve la resistencia a la insulina en el hígado que se suma a la resistencia a la insulina ya existente en el tejido adiposo.[29]

La resistencia a la insulina a nivel hepático resulta en un incremento importante de la gluconeogénesis y un efecto paradójico en síntesis de lípidos que se mantiene elevada y favorece la generación de esteatosis.[3,30] Proporcionalmente, 60% del substrato para la génesis de lípidos en el hígado proviene del tejido adiposo, aproximadamente 25% proviene de la lipogénesis hepática y 15%, del consumo de una dieta alta en grasas y azúcares.[30]

Es importante resaltar que las dietas altas en grasas contribuyen al desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis; sin embargo, la adición de azúcares en la dieta, específicamente fructosa, parece incrementar la expresión de genes asociados con la inflamación, estrés del retículo endoplásmico (RE), fibrosis y apoptosis de adipocitos.[31]

Una de las funciones del hígado es la lipogénesis “de novo” (LDN) que genera ácidos grasos a partir del exceso de hidratos de carbono. El resultado final es la generación de triglicéridos que se almacenan en los hepatocitos y que generan energía a través de la β-oxidación. En el caso de la EHEM, este proceso es anormal y ello genera alteraciones en la función mitocondrial, inflamación

y generación de ROS con el consecuente estrés oxidativo.

Un componente muy importante de la β-oxidación es el peroxisoma, que tiene una función enzimática primordial en este fenómeno. El receptor activado por proliferación de peroxisomas alfa (PPARα) regula las funciones oxidativas hepáticas en 3 diferentes niveles: peroxisoma, mitocondrial y microsomal. La activación persistente y en exceso de PPARα ocasiona incremento en la producción de ROS, principalmente peróxido de hidrógeno, que produce una respuesta inflamatoria. La respuesta a esta cascada proinflamatoria está mediada por alteraciones en las mitocondrias y el RE en los hepatocitos.[32]

Daño mitocondrial

La presencia de citocinas inflamatorias y ROS lesionan la ultraestructura mitocondrial que provoca disrupción de la cadena respiratoria que resulta en una disminución abrupta en la producción de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Este fenómeno causa alteraciones en el genoma mitocondrial que permite la síntesis de mayor cantidad de ROS y de esta forma se perpetúa el daño en la generación energética a nivel celular.

Estrés del retículo endoplásmico

Una de las funciones del RE es el procesamiento postraducción y plegado de proteínas producidas a nivel celular. La presencia de un contenido excesivo de lípidos en el hepatocito interfiere con el plegado de las proteínas por parte del RE y ello induce una respuesta inflamatoria mediada por cinasas de proteínas que resulta en el incremento del estrés de RE y activación de las vías pro-apoptóticas que conducen a la muerte celular.[33]

Resumen

El acúmulo de lípidos y sus metabolitos, en tejidos no adiposos, tiende a dañar dichos tejidos. En el caso particular del hígado, los hepatocitos saturan su capacidad de transportar los lípidos que se producen localmente a través de los mecanismos mencionados. Ello permite la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados que incluyen el desarrollo de fibrosis. En la EHEM, la resistencia a la insulina contribuye a un incremento significativo en la concentración de ácidos grasos libres y su oxidación. Esta oxidación produce daño mitocondrial y aumento en la concentración de ROS que a su vez inducen aumento en el estrés del RE, estrés oxidativo y finalmente una respuesta inflamatoria que deriva en esteatosis, esteatohepatitis y progresión a fibrosis mediante la activación de células estrelladas que generan colágeno y células de Kupffer que regulan la cascada inflamatoria en respuesta al estímulo lipotóxico.

Como se ha expuesto, el daño hepático causado por EHA y por EHEM presentan similitudes importantes en su fisiopatología. Las vías metabólicas que intervienen en la síntesis de lípidos, sus efectos a nivel mitocondrial y la disrupción de la cadena respiratoria, y generación intracelular de energía, y el estrés en el RE que resultan en producción de ROS, estrés oxidativo y muerte celular son comunes en ambas entidades.

Desde el punto de vista clínico, un mejor entendimiento de la fisiopatología del daño hepático resultante del incremento en el estrés oxidativo, estrés del RE, generación de citocinas y la estimulación de células inmunocompetentes a nivel tisular y sistémico; nos proporcionará las bases para tratamientos efectivos que corrijan las alteraciones en vías metabólicas comunes al daño causado por diferentes agentes, en este caso el alcohol y la EHEM.

Referencias

1. Arteel GE, Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease. En Chalasani N, Szabo G (eds). Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Springer International Publishing. Switzerland 2016 p. 41-69.
2. Gao X, Lv F, He X, Zhao Y, Liu Y, Zu J et al. Impct of the COVID-19 pandemic on liver disease-related mortality rates in the United States. J Hepatol 2023; 78: 16-27.
3. Maher JJ Pathogenesis of NAFLD and NASH. En Chalasani N, Szabo G (eds). Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Springer International Publishing. Switzerland 2016 p. 71-101.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005-23.
5. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. J Hepatol 2019; 70: 294-304.
6. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmans M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1999; 19: 205-19.
7. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. J Neuroinflammation 2008; 5: 10.
8. Mueller S. Pathophysiology of ethanol and unexplained observations. En Mueller S, Hreilig M (eds). Alcohol and alcohol-related diseases. Springer Nature, Switzerland 2023 p. 903-28.
9. Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 5041ys(*2) allele against alcoholism and alcohol induced medical diseases in Asians. Hum Genet 2012; 131: 725-37.
10. Gloire G Legrand-Poels S, Piette J. NF-kappa B activation by reactive oxygen species: fifteen years later. Biochem Pharmacol 2006; 72: 1493-1505.
11. Gyprgy P. Antibiotics and liver injury. Ann NY Acad Sci 1954; 57: 925-31
12. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. J Immunol 1991; 147: 3815-22.
13. Casey CA, Nanji A, Cederbaum AI, Adachi M, Takahashi T. Alcoholic liver disease and apoptosis Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:49S-53S.
14. Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Govejishvili L, Hill D, Cave M et al. Palmitic acid induces production of pro-inflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. Hepatology 2007; 46: 823-30.
15. Patel D, Sharma D, Mandal P. Gut microbiota: target for modulation of gut-liver-adipose tissue axis in ethanol-induced liver disease. Mediators Inflamm 2022; 4230599. doi: 10.1155/2022/4230599.
16. You M, Rogers CQ. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver. Exp Biol Med (Maywood) 2009; 234: 850-9
17. Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. Gastroenterology 2003; 124: 1488-99.
18. Noga AA, Zhao Y Vance DE. An unexpected requirement for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase in the secretion of very low density lipoproteins. J Biol Chem 2002; 277: 42358-65.
19. Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. Biomedicines 2020; 8: 50.
20. Bronner M, Hertz R, Bar-Tana J. Kinase-independent transcriptional co-activation 0f peroxisome proliferator-activated receptor alpha by AMP-activated protein kinase. Biochem J 2004; 384 (pt 2): 295-305.
21. Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Konno A, Shibuya T Matsuyama S et al. Prevention of ethanol-induced liver injury in rats by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, pioglitazone. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306: 846-54.
22. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 231-42.
23. Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease. In J Mol Sci 2022; 23: 774. doi 10.3390/ijms23020774.
24. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC Endocr Disord 2022; 22: 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
25. Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y Imajo K, Ogawa Y, Kessoku T et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. J Gastroenterol 2021; 56: 1022-32.
26. Cheung AT, Ree D, Kolls JK, Fuselier J, Coy DH, Bryer-Ash M. An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF-alpha. Endocrinology 1998; 139: 4928-35.
27. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, TrujilloME, Hoffmann SM et al. Obesity-associated improvementsin metabolic profile throughexpansion of adipose tissue. J Clin Invest 2007; 117: 2621-37.
28. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. Clin Sci (Lond) 2008; 114: 275-88.
29. Samuel VT, Liu ZX, Wang A, Beddow SA, Geisler JG, Khan M et al. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Invest 2007; 117: 739-45.
30. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. In J Mol Sci 2022; 23: 15489. https://doi.org/10.3390/ijms232415489.
31. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Senturk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. World J Gastroenterol 2013; 19: 1166-72.
32. Gao Q, Jia Y, Yang G, Zhang X, Boddu PC, Petersen B et al. PPA-Ralpha-deficient ob/ob obese mice become more obese and manifest severe hepatic steatosis due to decreased fatty acid oxidation. Am J Pathol 2015; 195: 1396-1408.
33. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. Nat Cell Biol 2011; 13: 184-90

Genética y Enfermedades Hepáticas: Mayor Riesgo de Progresión

Autores:
Celia Pérez-Estrada,*^, Ana Lucena-Valera,*^, Fátima Torres-Gómez,*^, Javier Ampuero.*,**,***,°

^Autores con igual contribución.
°Autor de correspondencia.
*Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.
**Instituto de Biomedicina de Sevilla, España.
***Universidad de Sevilla, España.

Introducción

Conocer la carga genética de pacientes con enfermedades hepáticas puede proporcionar información sobre la predisposición o probabilidad de desarrollar fibrosis avanzada, aunque esta pueda ser modificada por factores ambientales, estilo de vida o tratamiento farmacológico específico.[1] En este capítulo, se revisará el papel de la genética en el desarrollo de fibrosis hepática, en la enfermedad hepática metabólica, las hepatopatías virales, y las hepatopatías autoinmunes y colestásicas.

Genética en enfermedad hepática metabólica

La enfermedad hepática metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) es la enfermedad crónica hepática más prevalente en el mundo, afecta a un tercio de la población.[1] La evidencia actual sugiere una predisposición genética de en torno de 50% tanto en el desarrollo de MASLD como en su progresión,[3] además de la presencia de factores de riesgo de síndrome metabólico.[2] La relevancia de investigar la base genética de esta patología reside no solo en identificar individuos en riesgo de desarrollar MASLD, sino también en analizar y comprender en detalle la patogénesis con la esperanza de abrir camino a la creación de enfoques terapéuticos más específicos y personalizados.

Variantes genéticas relacionadas con el desarrollo y progresión de MASLD

Se han descrito variantes genéticas en distintos genes fuertemente asociados al desarrollo y progresión de MASLD, la mayor parte relacionados con proteínas reguladoras del metabolismo lipídico hepático. Los más relevantes son PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13 (**TABLA 1**).

PNPLA3 (proteina 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa de tipo patatina)

PNPLA3 es un gen que codifica una enzima que se expresa sobre todo en el tejido adiposo, retina e hígado. Dentro de este último, se expresa en las gotas lipídicas de los hepatocitos y células estrelladas hepáticas, donde regula el metabolismo de los lípidos y el retinol, respectivamente. La variante I148M, asociada a una pérdida de función, se identificó en 2008 como un componente genético clave en la acumulación de triglicéridos hepáticos y la predisposición a MASLD.[4] Esta variante se asocia con la gravedad de la enfermedad y predice la mortalidad.[5] A nivel molecular, la proteína PNPLA3 I148M, al no ubiquitinarse eficientemente, se acumula en las gotitas lipídicas, lo que conlleva la acumulación de ácidos grasos contribuyendo al daño hepático.[6] Reducir la expresión de PNPLA3 ha demostrado disminuir la esteatosis hepática y la progresión de la enfermedad tanto en modelos animales como en humanos.[7]

TM6SF2 (miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6)

TM6SF2 es una proteína expresada en hígado e intestino delgado, regulando el tráfico intracelular y la secreción de VLDL y colesterol. La variante E167K, identificada en 2014, se asocia con una disminución de la expresión de la proteína y provoca una producción y secreción defectuosa de VLDL y colesterol, aumentando la acumulación de grasa en el hígado y los niveles de ALT sérica.[8] A pesar de esto, los portadores de esta variante presentan un menor riesgo de enfermedad cardiovascular debido a niveles reducidos de colesterol y lípidos circulantes dada su acumulación en el hígado.[8]

GCKR (regulador de la glucoquinasa)

GCKR, expresado en el hígado, codifica una proteína que inhibe alostéricamente la glucoquinasa (GCK), crucial en la homeostasis de la glucosa. La variante P446L se asocia con esteatosis hepática y riesgo de MASLD incluso en niños obesos, así como con riesgo de hepatocarcinoma.[9] Otra variante intrónica, rs780094 C>T, se relaciona con niveles elevados de triglicéridos, desarrollo de MASLD y gravedad de la fibrosis hepática.[10]

MBOAT7 (proteína 7 que contiene el dominio O-aciltransferasa unido a la membrana)

MBOAT7 codifica la enzima lisofosfatidilinositol (LPI) aciltransferasa, involucrada en el metabolismo hepático de lípidos. La variante rs641738 C>T se identificó como un locus de riesgo en la cirrosis alcohólica y posteriormente se asoció con la predisposición y gravedad de MASLD.[11,12] La disminución de la expresión de MBOAT7, observada en individuos obesos, contribuye a la acumulación de grasa hepática y se relaciona con la fibrosis a este nivel.[13]

HSD17B13 (hidroxiesteroide 17-beta deshidrogenasa 13)

HSD17B13 codifica a retinol deshidrogenasa, que se expresa en las gotas lipídicas de los hepatocitos. Recientemente, se han identificado polimorfismos (rs72613567, rs143404524, rs62305723) que causan pérdida de función enzimática y se asocian con niveles reducidos de ALT y AST, menor progresión a hepatocarcinoma y menor mortalidad asociada a enfermedades hepáticas, sugiriendo un papel protector.[14]

Otras variantes genéticas asociadas a la progresión de MASLD

Aparte de las variantes genéticas principales mencionadas en el apartado anterior, se han descrito otras relacionadas con la regulación del metabolismo lipídico, la inflamación, la señalización de la insulina, el estrés oxidativo y la fibrogénesis con un importante papel en la progresión de MASLD (**TABLA 1**).

Receptores nucleares y metabolismo lipídico

Los receptores nucleares, especialmente los PPAR, son cruciales en la regulación del metabolismo lipídico hepático. La activación de PPAR-α favorece la catabolización de ácidos grasos, mientras que PPAR-γ tiene efectos antiinflamatorios y de sensibilización a la insulina.[15] Otro candidato interesante es la LPIN1, un fosfatidato fosfatasa con alta expresión en hígado y tejido adiposo con implicación en la regulación de la síntesis lipídica. La variante rs13412852 TT se asocia a un aumento de expresión de LPIN1, lo que confiere protección frente a MASLD.[16]

Ácidos grasos, estrés oxidativo y mitocondrias

Las mitocondrias son el lugar donde ocurre la oxidación de ácidos grasos, un mecanismo que a la vez que protege frente a la acumulación de los mismos, genera un gran estrés oxidativo que se asocia al desarrollo de MASLD. Variantes genéticas en UCP2 y SOD2 están asociadas con menor susceptibilidad a MASLD y reducción de fibrosis, respectivamente.[17,18]

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina desempeña un papel crucial en la progresión de MASLD. Polimorfismos en ENPP1, IRS1 y TRIB1; genes relacionados con la vía de señalización de la insulina, se vinculan con una disminución de la señalización hepática de la misma y mayor gravedad de la fibrosis.[19] En el locus FNDC5 también se han descrito variantes asociadas al desarrollo de fibrosis en MASLD.[20]

Inmunidad innata e inflamación

La secreción de citocinas inflamatorias, en respuesta a productos liberados por bacterias intestinales y lípidos oxidados, forma parte de la patogénesis de MASLD. Variaciones genéticas en los loci de TNFα e IFN- λ3, que conllevan un aumento de

TABLA 1. Variantes genéticas asociadas a la predisposición y progresión de MASLD.

Variante	Gen	Función	Impacto en la función	Fenotipo
rs738409 C>G	PNPLA3	Remodelación de las gotitas lipídicas	Pérdida	↑MASLD, fibrosis, HCC
rs58542926 C>T	TM6SF2	Secreción de VLDL	Pérdida	↑MASLD, fibrosis
rs780094 A>G rs1260326 C>T	GCKR	Regulación de la lipogénesis *de novo*	? Pérdida	↑MASLD, fibrosis
rs641738 (C>T)	MBOAT7	Remodelación de fosfatidilinositol	Pérdida	↑MASLD, fibrosis
rs72613567 A>T rs143404524	HSD17B13	Remodelación de las gotas lipídicas y metabolismo del retinol	Pérdida	↓MASLD, fibrosis, HCC
rs13412852 C>T	LPIN1	Regulación del metabolismo lipídico	?	↓MASLD, fibrosis
rs4880 C>T	SOD2	Antioxidante mitocondrial	Pérdida	↓fibrosis
rs695366 G>A	UCP2	Metabolismo lipídico mitocondrial	Ganancia	↓MASLD
rs1044498 A>C	ENPP1	Inhibidor de la vía de señalización de la insulina	Ganancia	↑fibrosis
rs1801278 A>C	IRS1	Vía de señalización de la insulina	Pérdida	↑fibrosis
rs12979860 C>T	IL28B	Inmunidad innata	Pérdida	↓fibrosis
rs4374383 G>A	MERTK	Inmunidad innata y activación de las células estrelladas hepáticas	Pérdida	↓fibrosis

HCC: Hepatocarcinoma

* Adaptada de la tabla 1 de *J Hepatol*. 2018;68(2):268-279 y de la tabla 1 de *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5227.

producción de ambas proteínas, están implicadas en la inflamación hepática y fibrosis en contexto de MASLD.[21,22] Por otro lado, se ha descrito una variante de MERTK, enzima reguladora de la eferocitosis en el sistema inmune y de la activación de las células estrelladas hepáticas, que conlleva una reducción de su expresión que se considera protectora contra la fibrosis.[23]

Senescencia celular y fibrogénesis

La senescencia celular tiene un papel clave en la progresión de la enfermedad hepática. Mutaciones en TERT se asocian a distintas enfermedades hepáticas frecuentemente relacionadas con MASLD, así como con el desarrollo de hepatocarcinoma en estos pacientes.[24] En esa línea, una variante común en CDKN1A se ha asociado a progresión de fibrosis.[25] Sin embargo, también se ha descrito una variante en KLF6 que reduce la activación de las células estrelladas hepáticas después de una lesión, así como la probabilidad de fibrosis en MASLD.[26]

Genética en las hepatitis virales

Por su prevalencia, incidencia, y carga de enfermedad, las hepatitis virales B (VHB) y C (VHC) son las más estudiadas dentro del grupo de las hepatopatías virales, casi siempre en relación con su capacidad de cronificación.

Hepatitis B

A diferencia de la hepatitis C, no existen tantos estudios evaluando la carga genética en individuos con hepatitis B. Los primeros estudios datan de 2009, identificando asociaciones significativas entre la afectación crónica por VHB y regiones en HLA (*HLA-DPA1 y HLA-DPB1*) utilizando 786 individuos japoneses con infección y 2201 controles sanos mediante un estudio GWAS (*genome-wide association study*). El polimorfismo rs9277542 demostró de forma significativa efecto protector contra la hepatitis B crónica, además de favorecer la eliminación del propio virus.[27] Por otro lado, un polimorfismo asociado a ferredoxina-1 y variantes de HLA-DQA2 y HLA-DQB2 han sido también identificados como factores de riesgo de progresión de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHB.[28] En un estudio preclínico utilizando un modelo de ratón con VHB, el bloqueo de IL-22 atenuó la expresión hepática de CXCL10 y CCL20 y, posteriormente, redujo el reclutamiento de células Th17 y la fibrogénesis hepática. En este escenario, el tratamiento con IL-22 estimuló a las células hepáticas estrelladas para que secretaran quimiocinas, promoviendo la quimiotaxis Th17 *in vitro*. Los autores concluyeron que la IL-22 desempeña un papel crucial en la exacerbación de la inflamación crónica del hígado y la fibrosis mediante el reclutamiento de células hepáticas Th17 en

pacientes y ratones infectados por el VHB.[29] Finalmente, mediante análisis proteómico en suero, Dai *et al*., encontró que la expresión de FCN2 (Human L-Ficolin) y carboxipeptidasa B2 fue diferente en los distintos estadios de fibrosis de pacientes con hepatitis crónica B, abriendo la posibilidad al valor diagnóstico de FCN2 y carboxipeptidasa B2.[30]

Hepatitis C

La apreciación clínica de la variación individual en la dinámica de la fibrogénesis y el riesgo de cirrosis, investigada más a fondo en pacientes con infección crónica por VHC, ha indicado una fuerte modulación genética del huésped en la fibrosis hepática independiente de otros factores ambientales apreciables (concepto de "fibrosadores" lentos *versus* rápidos).[31]

En el escenario de la hepatitis C, se ha acumulado una evidencia relevante sobre el papel predominante de IL28B en la fibrogénesis hepática. Además, una serie de cuatro estudios GWAS ha resaltado la relevancia del locus IL28B para el tratamiento y/o el aclaramiento viral espontáneo del VHC. De hecho, la presencia del genotipo CC rs12979860 se traduce en un doble aumento de las tasas de respuesta virológica sostenida.[31] Por otro lado, este gen también ha sido estudiado como marcador de riesgo de fibrogénesis y progresión de la fibrosis en la hepatitis C. De esta forma, Eslam et al., en un estudio incluyendo más de 4000 pacientes observaron que aquellos sujetos con genotipo CC en el SNP rs12979860 del gen IL28B tenían mayores tasas de fibrosis hepática y mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática.[32]

Por otro lado, varios de los genes que han sido identificados de riesgo en pacientes con MASLD han sido también evaluados en la hepatitis C. En primer lugar, el papel de PNPLA3, y más concretamente de su polimorfismo rs738409 (C>G), ha sido ampliamente estudiado en la VHC. En un metaanálisis sobre 5 estudios se asoci**ó** tanto con esteatosis como con fibrosis avanzada en estos pacientes (aquellos con genotipo GG). Además, el metaanálisis reveló que la severidad de la fibrosis hepática fue significativamente mayor en pacientes caucásicos, con resultados más controvertidos en poblaciones asiáticas. Por otro lado, en un estudio realizado sobre pacientes egipcios, se evaluó el papel tanto de las variantes genéticas de PNPLA3 como de TGF-B1 en relación con la progresión a fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Se observó que la variante TGF-β1 (Arg25Pro) GG se asociaba a mayor riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis por VHC, aunque no se asoció con el riesgo de progresión a enfermedad crónica, mientras que la variante PNPLA3 (I148M) GG se asoció al desarrollo de cirrosis, pero no con el riesgo de hepatocarcinoma.[33] También se ha observado que el genotipo CC del SNP rs12979860 de IL28B protegía a los pacientes con genotipo GG PNPLA3 de esteatosis y fibrosis hepática.[32] En segundo lugar, se ha visto que una variante común (rs641738, C>T) en MBOAT7 reduce la expresión de una enzima remodeladora de fosfatidilinositol, confiriendo mayor susceptibilidad a la fibrosis hepática en casos de infección crónica por VHC (así como para otras enfermedades hepáticas como VHB, hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica). Su papel en poblaciones distintas a las europeas es más controvertido.[34] En tercer lugar, también se ha evaluado el papel de la variante genética TM6SF2 E167K en la aparición de fibrosis avanzada en pacientes con hepatitis C. Dicha variante del gen TM6SF2 (genotipo CT) se ha asociado a fibrosis avanzada.[35] Por último, se evaluó la asociación combinada de PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7 con la progresión de la fibrosis hepática después de la erradicación de la hepatitis C con antivirales de acción directa. Entre los resultados, se observó un incremento del riesgo de progresión de fibrosis en aquellos pacientes que eran portadores simultáneos del *alelo G de PNPLA3* y del *alelo T de TM6SF2*. Sin embargo, no se observó una asociación entre el polimorfismo MBOAT7 rs641738 y fibrosis hepática.[36]

Genética en las hepatopatías autoinmunes y colestásicas

Las enfermedades hepáticas, colestásicas y autoinmunes más comunes son complejas, y están determinadas por una combinación de múltiples causas. En la genética de enfermedades complejas, factores como el medio ambiente e interacciones gen-gen desempeñan un papel considerablemente mayor que en las enfermedades de herencia mendeliana, lo que hace inapropiado asumir que genes de susceptibilidad son causales de la enfermedad. En este apartado trataremos las enfermedades hepáticas, colestásicas y autoinmunes más frecuen-

tes, siendo todas ellas poligénicas a excepción de las colestasis intrahepáticas familiares.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática que afecta en mayor medida a mujeres de todos los grupos de edad. En la patogénesis de la HAI están implicados muchos factores, entre los que se encuentran y cada vez tienen más peso los de origen genético. Esto se ve reflejado en una concordancia en gemelos monocigóticos de 8.7% o antecedentes familiares de trastornos autoinmunes en 40% de los pacientes con HAI.[37]

Desde el punto de vista genético, se ha encontrado una importante asociación del HLA con el riesgo de desarrollo de HAI, predominantemente tipo 1. En concreto, el antígeno HLA-DR3 y el HLA-DR4 son más comunes en pacientes con HAI.[38] El primero de ellos condiciona una aparición más temprana y una peor evolución de la enfermedad, sin embargo, en el HLA DR4 el inicio de la enfermedad es más tardío y la necesidad de trasplante menor.[39] Además, HLA-DRB1*0301 está relacionado con una inadecuada respuesta al tratamiento, la presencia del HLA-DRB4*0103 aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades inmunológicas extrahepáticas y el HLA-DRB1*0401 disminuye la necesidad de trasplante hepático.[40] También se han descubierto factores protectores frente al desarrollo de HAI tales como HLA-DRB1*1302 o el haplotipo DRB5*0101-DRB1*1501.[41,42] De Boer publicó en 2014 el primer estudio GWAS en pacientes con HAI e identificaron 127 polimorfismos en la región HLA y en 9 regiones no HLA asociadas con HAI.[43] La asociación más fuerte se detectó para rs2187668 en la región HLA, que se reconoció además como HLA-DRB1*0301 y se marcó como un genotipo primario de susceptibilidad a la HAI. Se informó además que HLA-DRB1*0401 es un genotipo secundario de susceptibilidad a la HAI.

En relación con los genes de riesgo distintos del HLA los principalmente asociados son:

1. Homología Src 2-B gen de la proteína adaptadora 3 (SH2B3). Situado en el cromosoma 12 (12q24) codifica la proteína LnK. Aunque el alelo de riesgo rs3184504*A en el gen SH2B3 no ha sido visto en estudios GWAS, la probabilidad de que las variantes de SH2B3 contribuyan al desarrollo de HAI es alta, ya que se documentó en otras enfermedades autoinmunes, como la colangitis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP).[44,45]
2. PNPLA3. Recientemente, se ha evaluado el impacto de los SNP de este gen en pacientes con HAI, observando que los portadores del polimorfismo PNPLA3 p.I148M tienen marcadores reducidos de síntesis hepática y fibrosis hepática más avanzada, así como la variante GG de PNPLA3 p.I148M es un factor de riesgo de trasplante hepático y fallecimiento en pacientes con HAI.[46] Sin embargo, no se ha detectado ninguna asociación entre la variante PNPLA3 p.I148M y el desarrollo de HAI.
3. Células *Natural Killer*. Los genes activadores de KIR (receptores similares a las inmunoglobulinas de las células *natural killer*), más concretamente KIR2DS1 son más frecuentes en pacientes con HAI. Además, están relacionados con un inicio temprano de la enfermedad.[47] Por otro lado, la combinación KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Ile se asoció significativamente con el desarrollo de HAI, mientras que se encontraron asociaciones protectoras para KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Thr y KIR2DL1/HLA-C2.[48]

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica autoinmune que se caracteriza por destrucción del conducto biliar intrahepático y fibrosis biliar progresiva. Es una enfermedad predominantemente femenina y de mediana edad, y aunque su incidencia es baja, parece estar ocurriendo un aumento en la misma. Aunque la progresión a fibrosis es posible, no suele ocurrir en pacientes en tratamiento. Similar a otras patologías autoinmunes, existe un agrupamiento familiar y elevada tasa de concordancia en gemelos monocigóticos en la presentación de CBP, lo que indica una importante susceptibilidad genética. Ya en 2003 se objetivó una asociación entre el HLA I de clase B y el riesgo de presentar CBP.[49] Posteriormente, numerosos estudios han demostrado que los alelos II DRB1* protegen frente al desarrollo de la misma.[50-53]

Tras el inicio de la era del GWAS se han realizado varios estudios y metaanálisis sobre la genética de la CBP. En ellos no solo se ha confirmado la asociación de los loci HLA con la CBP, sino que se han demostrado más de 60 loci de riesgo no HLA de forma significativa.[54,55] Estos loci no HLA codifican genes involucrados en varias vías inmu-

norreguladoras como la presentación de antígenos, la diferenciación de células T (HLA clase II, IL-12, IL-12R, CD80, STAT4, SOCS1), el linaje de células mieloides (IRF5, IRF8, SPIB) y función de las células B (CXCR5, IRF8, SPIB).[56-58] Por el contrario, las alteraciones genéticas identificadas hasta ahora no explican bien el predominio femenino en la CBP. Recientemente, se ha evaluado la contribución del cromosoma X a la arquitectura genética de la CBP. Se ha realizado un estudio de asociación de todo chrX (XWAS) desentrañando un nuevo locus significativo (rs7059064) que se caracteriza por la presencia de 7 genes y un superpotenciador (GH0XJ048933) que se dirige a FOXP3, el principal factor regulador de especificación del linaje de células T.[59,60]

Aun así, existen todavía áreas de incertidumbre en la CBP que no pueden ser explicadas únicamente por las alteraciones genéticas, como es el caso de la variabilidad fenotípica de la enfermedad, lo que indica que otros factores (como los epigenéticos) juegan un papel fundamental.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática infrecuente, caracterizada por estenosis multifocales de los conductos biliares y enfermedad hepática progresiva. Suele estar asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y existe un alto riesgo de colangiocarcinoma y cáncer colorrectal, requiriendo en la mayoría de los pacientes trasplante hepático. Existe una contribución clara de los factores genéticos en la patogénesis de la CEP. Esto se ve demostrado en el aumento del riesgo relativo de CEP en población de hermanos afectados en contraposición con la población general.[61] En la actualidad, los hallazgos genéticos en la CEP explican aproximadamente 10% de la enfermedad, mientras que los factores de riesgo ambientales probablemente representan más de 50% de la fracción inexplicable.[62]

En uno de los primeros estudios del GWAS se mostró que el HLA del cromosoma 6p21 tiene un efecto más pronunciado a nivel del HLA clase I (HLA B y C) en comparación con los de clase II (DRB1 y DQB1) en paciente con CEP.[63] Esta región tiene un papel crítico en la función autoinmune, con más de 250 genes codificantes. Las variantes genéticas en esta región están asociadas con un gran número de enfermedades inmunomediadas [64] responsable de función inmune adaptativa. En el resto del genoma hay hallazgos más débiles y menos estadísticamente significativos. Se han asociado 22 loci no HLA para CEP ($P \leq 10^{-8}$), que dan lugar a 29 genes candidatos, tales como: MMEL1, TNFRSF14, BCL2L11, CD28, CTLA4, CCL20, GPR35, MST1, FOXP1, NFKB1, IL2, IL21, BACH2, IL2RA, SIK2, CCDC88B, HDAC7, RFX4, RIC8B, SH2B3, ATXN2, CLEC16A, SOCS1, TCF4, CD226, PRKD2, STRN4, UBASH3A y PSMG1.[65-70]

En relación con la progresión de la enfermedad se ha demostrado que la variación genética en el transportador canalicular de fosfolípidos ABCB4/MDR3 y el receptor nuclear NR1I2/PXR (pregnano X receptor) puede empeorar el curso natural de la CEP, aumentando la mortalidad y la necesidad de trasplante hepático.[71,72] Por otro lado, en una cohorte amplia de 3402 pacientes, se observó que la variante genética rs853974 -ubicada cerca del gen RSPO3- está asociada significativamente con supervivencia libre de trasplante de hígado. Además, RSPO3 juega un papel en la activación de la vía de señalización Wnt/beta (β)-catenina, que está implicada en la fibrosis hepática. RSPO3 se expresa en células efectoras claves involucradas en la patogénesis de CEP e hipotéticamente los pacientes con CEP podrían beneficiarse de la reducción de RSPO3.[73]

Por último, se ha objetivado que hasta 8% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) tienen CEP y hasta 60-80% de los pacientes con CEP tienen enfermedad inflamatoria intestinal.[74] El curso de la enfermedad intestinal es peor, dado que se diagnostican más jóvenes y con una enfermedad más extensa y mayor riesgo de cáncer colorrectal. Recientemente, se ha descrito que las variantes rs3131621 en 6p21.33 y rs9275596 y rs11244 en 6p21.32 están asociadas a un riesgo de CEP de 2 a 3 veces mayor en los pacientes con CU, aunque se necesitan cohortes de mayor número de pacientes.[75]

Colestasis intrahepática familiar progresiva

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un trastorno colestásico monogénico que abarca una variedad de enfermedades genéticas que afectan la producción de bilis y la secreción de ácidos biliares que se presenta en la primera infancia. Generalmente, su curso es grave, requiriendo trasplante hepático antes de la edad

adulta. Si bien recientemente se han caracterizado varias CIFP nuevas (deficiencia de: TJP2, FXR, o MYO5B, USP53, LSRp, y de WDR83OS, entre otros), nos centraremos en las CIFP clásicas tipo 1, 2 y 3, ya que son las que mayor potencial fibrosante presentan y las más ampliamente estudiadas.[76]

CIFP tipo 1

Consiste en la deficiencia funcional de la proteína FIC1 codificada por el gen ATP8B1 (ATPasa trasportadora de fosfolípidos 8B1). Las mutaciones de ATP8B1 alteran la estructura de la membrana, alterando la actividad de las proteínas de la membrana, incluida la de la bomba de exportación de sales biliares. El gen FIC1 también se expresa en tejidos extrahepáticos, como el epitelio intestinal, el páncreas y las células ciliadas cocleares intraauriculares.[77] La progresión de la enfermedad es rápida, presentando una fibrosis avanzada y cirrosis en edad infantil. El trasplante hepático puede ser una opción terapéutica para el prurito, e incluso la enfermedad hepática. Sin embargo, no es un tratamiento definitivo, ya que la enfermedad se expresa también en tejido extrahepático.[78]

CIFP tipo 2

Consiste en la pérdida de funcionalidad de la proteína canalicular de exportación de sales biliares (BSEP), debido a mutaciones en ABCB11 (miembro 11 de la subfamilia B del casete de unión a ATP). La proteína BSEP transporta ácidos biliares conjugados desde el hepatocito, a través de la membrana canalicular biliar, hasta el canalículo biliar. La presencia de dos mutaciones ABCB11 (p.D482G y p. E297G) da lugar a una función de transporte de ácidos biliares residuales y se han asociado con un fenotipo relativamente leve.[79,80] Por otro lado, el genotipo con dos mutaciones truncadoras de proteínas (PPTM) predichas se ha asociado con un fenotipo más grave, con escasa respuesta a la derivación enterohepática biliar y mayor riesgo de hepatocarcinoma.[79] Sin embargo, la gran cantidad de mutaciones diferentes de ABCB11, que solo en parte se han caracterizado con consecuencias funcionales, ha impedido predecir el grado de función residual en todos los pacientes individuales. El trasplante hepático a menudo es curativo, sin embargo, se ha descrito recurrencia fenotípica en los pacientes con expresión nativa de BSEP, como los causados por PPTM.[81]

CIFP tipo 3

Causada por defectos de la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos (MDR3). Estos defectos son consecuencias de mutaciones en ABCB4 (miembro 4 de la subfamilia B del casete de unión a ATP). A diferencia de las previas, la deficiencia de MDR3 no presenta un único fenotipo. Los pacientes con una única mutación ABCB4 pueden tener un fenotípico clínico en la infancia (colelitiasis) o en la edad adulta (colestasis intrahepática del embarazo). La aparición de síntomas suele ser más tardía que las deficiencias de FIC1 y BSEP, generalmente después del primer año de vida. Los pacientes con deficiencia de MDR3 pueden desarrollar inflamación periportal progresiva y cirrosis biliar que conduce a hipertensión portal, pero la progresión de la enfermedad hacia la necesidad de trasplante tiende a ser más lenta que en los pacientes con deficiencia de CIFP1 y BSEP.[82,83]

Conclusiones

La determinación de la carga genética en pacientes con enfermedades hepáticas se ha tornado en una cuestión fundamental, ya sea para evaluar la susceptibilidad individual a la progresión de la misma o para poder seleccionar la mejor terapia disponible. Por tanto, es esperable que el futuro nos depare nuevos estudios con amplias cohortes para poder seguir profundizando en la relevancia de la genética en las enfermedades hepáticas.

Referencias

1. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J Hepatol. 2018;68(2):268-279.
2. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(10):5227.
3. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. Gastroenterology. 2015;149:1784–1793.
4. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40(12):1461-5.
5. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. J Lipid Res. 2009;50(10):2111-6.
6. Luukkonen PK, Nick A, Hölttä-Vuori M, Thiele C, Isokuortti E, Lallukka-Brück S, Zhou Y, Hakkarainen A, Lundbom N, Peltonen M, Orho-Melander M, Orešič M, Hyötyläinen T, Hodson L, Ikonen E, Yki-Järvinen H. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. JCI Insight. 2019;4(16).
7. Donati B, Motta BM, Pingitore P, Meroni M, Pietrelli A, Alisi A, Petta S, Xing C, Dongiovanni P, del Menico B, Rametta R, Mancina RM, Badiali S, Fracanzani AL, Craxì A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Valenti L. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. Hepatology. 2016;63(3):787-98.
8. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Mallardi P, Fernández Gianotti T, Burgueño AL, San Martino J, Pirola CJ. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. Hepatology. 2015;61(2):515-25.
9. Matschinsky FM, Magnuson MA, Zelent D, Jetton TL, Doliba N, Han Y, Taub R, Grimsby J. The network of glucokinase-expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy. Diabetes. 2006;55(1):1-12.
10. Yang Z, Wen J, Tao X, Lu B, Du Y, Wang M, Wang X, Zhang W, Gong W, Ling C, Wu S, Hu R. Genetic variation in the GCKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. Mol Biol Rep. 2011;38(2):1145-50.
11. Buch S, Stickel F, Trépo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD, Brosch M, Rosendahl J, Berg T, Ridinger M, Rietschel M, McQuillin A, Frank J, Kiefer F, Schreiber S, Lieb W, Soyka M, Semmo N, Aigner E, Datz C, Schmelz R, Brückner S, Zeissig S, Stephan AM, Wodarz N, Devière J, Clumeck N, Sarrazin C, Lammert F, Gustot T, Deltenre P, Völzke H, Lerch MM, Mayerle J, Eyer F, Schafmayer C, Cichon S, Nöthen MM, Nothnagel M, Ellinghaus D, Huse K, Franke A, Zopf S, Hellerbrand C, Moreno C, Franchimont D, Morgan MY, Hampe J. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. Nat Genet. 2015;47(12):1443-8.
12. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, Borén J, Montalcini T, Pujia A, Wiklund O, Hindy G, Spagnuolo R, Motta BM, Pipitone RM, Craxì A, Fargion S, Nobili V, Käkelä P, Kärjä V, Männistö V, Pihlajamäki J, Reilly DF, Castro-Perez J, Kozlitina J, Valenti L, Romeo S. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. Gastroenterology. 2016;150(5):1219-1230.
13. Helsley RN, Varadharajan V, Brown AL, Gromovsky AD, Schugar RC, Ramachandiran I, Fung K, Kabbany MN, Banerjee R, Neumann CK, Finney C, Pathak P, Orabi D, Osborn LJ, Massey W, Zhang R, Kadam A, Sansbury BE, Pan C, Sacks J, Lee RG, Crooke RM, Graham MJ, Lemieux ME, Gogonea V, Kirwan JP, Allende DS, Civelek M, Fox PL, Rudel LL, Lusis AJ, Spite M, Brown JM. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. Elife. 2019;8.
14. Horiguchi Y, Araki M, Motojima K. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 is a liver-specific lipid droplet-associated protein. Biochem Biophys Res Commun. 2008;370(2):235-8.
15. Dongiovanni P, Rametta R, Fracanzani AL, Benedan L, Borroni V, Maggioni P, et al. Lack of association between peroxisome proliferator- activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms and progres- sive liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. BMC Gastroenterol 2010;10:102.
16. Valenti L, Motta BM, Alisi A, Sartorelli R, Buonaiuto G, Dongiovanni P, et al. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:588–593.
17. Berardi MJ, Chou JJ. Fatty acid flippase activity of UCP2 is essential for its proton transport in mitochondria. Cell Metab 2014;20:541–552.
18. Fares R, Petta S, Lombardi R, Grimaudo S, Dongiovanni P, Pipitone R, et al. The UCP2 -866 G>A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int 2015;35:1574–1580.
19. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E, et al. Genetic variants regulating Insulin Receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gut 2010;59:267–273.
20. Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, Ruscica M, Pipitone RM, Dongio- vanni P, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 rs3480 A>G polymorphism, irisin, and liver fibrosis in patients with Nonalco- holic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:2660–2669.
21. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;122:274–280.
22. Petta S, Grimaudo S, Camma C, Cabibi D, Marco VD, Licata G, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2012;56:1356–1362.
23. Petta S, Valenti L, Marra F, Grimaudo S, Tripodo C, Bugianesi E, et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:682–690.
24. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrump DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. PLoS One 2009;4:e7926.
25. Aravinthan A, Mells G, Allison M, Leathart J, Kotronen A, Yki-Jarvinen H, et al. Gene polymorphisms of cellular senescence marker p21 and disease progression in non-alcohol-related fatty liver disease. Cell Cycle 2014;13:1489–1494.
26. Miele L, Beale G, Patman G, Nobili V, Leathart J, Grieco A, et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalco- holic fatty liver disease. Gastroenterology 2008;135:282–291.
27. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. PLoS One. 2012;7(6).
28. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. Int J Mol Sci. 2019 18;20(6):1358.
29. Su TH, Kao JH, Liu CJ. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis. Int J Mol Sci. 2014; 12;15(6):10578-604.
30. Xiang Z, Li J, Lu D, Wei X, Xu X. Advances in multi-omics research on viral hepatitis. Front Microbiol. 2022;13:987324.
31. Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(2):269-80.
32. Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, Sala E, Shiva S, St Croix CM, Stolz DB, Watkins SC, Di YP, Leikauf GD, Kolls J, Riches DW, Deiuliis G, Kaminski N, Boregowda SV, McKenna DH, Ortiz LA. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to

outsource mitophagy and shuttle microRNAs. Nat Commun. 2015; 6:8472.
33. Nomair AM, Kandil LS, Nomeir HM, Kandil NS. TGF-B1 & PNPLA3 Genetic Variants and the Risk of Hepatic Fibrosis and HCC in Egyptian Patients with HCV-Related Liver Cirrhosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(10):3317-3326.
34. Thabet K, Chan HLY, Petta S, Mangia A, Berg T, Boonstra A, Brouwer WP, Abate ML, Wong VW, Nazmy M, Fischer J, Liddle C, George J, Eslam M. The membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B. Hepatology. 2017;65(6):1840-1850.
35. Manchiero C, Nunes AKDS, Magri MC, Dantas BP, Mazza CC, Barone AA, Tengan FM. The rs738409 polymorphism of the PNPLA3 gene is associated with hepatic steatosis and fibrosis in Brazilian patients with chronic hepatitis C. BMC Infect Dis. 2017;17(1):780.
36. Kang Q, Xu J, Luo H, Tan N, Chen H, Cheng R, Pan J, Han Y, Yang Y, Liu D, Xi H, Yu M, Xu X. Evaluation of the association of a variant in PNPLA3 and TM6SF2 with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C infection after eradication: A retrospective study. Gene. 2022; 820:146235
37. Grønbæk L, Vilstrup H, Pedersen L, Christensen K, Jepsen P. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. J Hepatol. 2018;69(4):873-877.
38. Engel B, Laschtowitz A, Janik MK, Junge N, Baumann U, Milkiewicz P, et al. Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. Eur J Med Genet. 2021;64(6):104214.
39. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology. 1991;13(4):701-6.
40. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology. 1997;25(2):317-23.
41. Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, et al. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. PLoS One. 2017;12(10):e0187325.
42. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 1997;112(6):2028-35.
43. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. Gastroenterology. 2014;147(2):443-52.e5.
44. Liu, JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. Nat. Genet. 2013;45:670–675.
45. Liu JZ, Almarri MA, Gaffney DJ, Mells GF, Jostins L, Cordell HJ, et al. Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. Nat Genet. 2012;44(10):1137-41.
46. Mederacke YS, Kirstein MM, Großhennig A, Marhenke S, Metzler F, Manns MP, et al. The PNPLA3 rs738409 GG genotype is associated with poorer prognosis in 239 patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(11):1160-1168.
47. Littera R, Chessa L, Onali S, Figorilli F, Lai S, Secci L, et al. Exploring the Role of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors and Their HLA Class I Ligands in Autoimmune Hepatitis. PLoS One. 2016;11(1):e0146086.
48. Umemura T, Joshita S, Saito H, Yoshizawa K, Norman GL, Tanaka E, et al. KIR/HLA genotypes confer susceptibility and progression in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol Rep. 2019;1(5):353-360.
49. Invernizzi P, Maria Battezzati P, Crosignani A, Perego F, Poli F, Morabito A, et al. Peculiar HLA polymorphisms in Italian patients with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2003;38(4):401e6.
50. Donaldson PT, Baragiotta A, Heneghan MA, Floreani A, Venturi C, Underhill JA, et al. HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and amino acids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study. Hepatology 2006;44(3):667e74.
51. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, Frison S, Floreani A, Alvaro D, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. Hepatology 2008;48(6):1906e12.
52. Clemente MG, Frau F, Bernasconi M, Macis MD, Cicotto L, Pilleri G, et al. Distinctive HLA-II association with primary biliary cholangitis on the Island of Sardinia. United Eur Gastroenterol J 2017;5(4):527e31.
53. Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. Hepatol Res 2010;40(5):494e504.
54. Gerussi A, Carbone M, Corpechot C, Schramm C, Asselta R, Invernizzi P. The genetic architecture of primary biliary cholangitis. Eur J Med Genet 2021;64:104292.
55. Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: novel risk loci and candidate drugs. J Hepatol 2021;75:572–81.
56. Kar SP, Seldin MF, Chen W, Lu E, Hirschfield GM, Invernizzi P, et al. Pathway- based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies. Gene Immun 2013;14(3):179e86.
57. Carbone M, Lleo A, Sandford RN, Invernizzi P. Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis. Eur J Immunol 2014;44(4):945e54.
58. Rosa R, Cristoferi L, Tanaka A, Invernizzi P. Geoepidemiology and (epi-)genetics in primary biliary cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;34-35:11-15.
59. Chen R, Tang R, Ma X, Gershwin ME. Immunologic Responses and the Pathophysiology of Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):583-611.
60. Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, Cordell HJ, Mells GF, Sandford RN, et al. Chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. Gastroenterology 2021;160: 2483–2495 e26.
61. Bergquist A., Montgomery S.M., Bahmanyar S., Olsson R., Danielsson A., Lindgren S. et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 939-943.
62. Jiang X, Karlsen TH. Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(5):279-295.
63. Karlsen, T. H. Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2010;138: 1102–1111.
64. Traherne, J. A. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. Int. J. Immunogenet 2008;35:179–192 (2008).
65. Ellinghaus, D. Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat. Genet. 2016;48:510–518.
66. Ji, S. G. Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. Nat. Genet. 2017;49:269–273.
67. Melum, E. Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. Nat. Genet. 2011;43:17–19.
68. Srivastava, B. Mells GF, Cordell HJ, Muriithi A, Brown M, Ellinghaus E, et al. Fine mapping and replication of genetic risk loci in primary sclerosing cholangitis. Scand. J. Gastroenterol. 2012;47:820–826.
69. Folseraas, T. Melum E, Rausch P, Juran BD, Ellinghaus E, Shiryaev A, et al. Extended analysis of a genomewide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci. J. Hepatol. 2012;57:366–375.
70. Ellinghaus, D. Folseraas T, Holm K, Ellinghaus E, Melum E, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4. Hepatology 2013;58:1074–1083.
71. Karlsen TH, Lie BA, Frey Froslie K, Thorsby E, Broomé U, Schrumpf E, et al. Polymorphisms in the steroid and xenobiotic receptor gene influence survival in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2006;131:781–7.

72. Melum E, Boberg KM, Franke A. Variation in the MDR3 gene influences disease progression in PSC patients and disease susceptibility in epistatic interaction with polymorphism in OST-alpha gene. Hepatology 2007;46:265A.
73. Alberts R, de Vries EMG, Goode EC, Jiang X, Sampaziotis F, Rombouts K, et al. Genetic association analysis identifies variants associated with disease progression in primary sclerosing cholangitis. Gut. 2018;67(8):1517-1524.
74. Schrumpf, E. & Boberg, K. M. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2001;15:553–562.
75. Wang MH, Friton JJ, Rebert N, Monroe K, Nix BD, Fiocchi C, et al. Novel Genetic Risk Variants and Clinical Predictors Associated With Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Ulcerative Colitis. Clin Transl Gastroenterol. 2023;14(9):e00615.
76. Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. Eur J Med Genet. 2021;64(11):104317.
77. Stapelbroek, J.M., Peters, T.A., van Beurden, D.H., Curfs, J.H., Joosten, A., Beynon, A.J., et al. ATP8B1 is essential for maintaining normal hearing. Proc. Natl. Acad. Sci. 2009;106 (24):9709–9714.
78. Bull L.N., Pawlikowska L., Strautnieks S., Jankowska I., Czubkowski P., Dodge J.L., et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun. 2018;2(5):515–528.
79. van Wessel D.B.E., Thompson R.J., Gonzales E., Jankowska I., Sokal E., Grammatikopoulos T., et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J. Hepatol. 2020;73(1):84–93.
80. Hayashi H., Takada T., Suzuki H., Akita H., Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. Hepatology. 2015;41(4):916–924.
81. Kubitz R., Dro¨ge C., Kluge S., Stross C., Walter N., Keitel V., et al. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015;48(2-3):273–284.
82. Mehl A., Bohorquez H., Serrano M.S., Galliano G., Reichman T.W. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J. Transplant. 2016;6(2):278–290.
83. Sundaram S.S., Sokol R.J. The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2007;10(6):495–503.

CAPÍTULO 4

Medio Ambiente y Enfermedades Hepáticas ¿Influyen en la Progresión de la Fibrosis?

Autor:
Dr. Leonardo Alberto Martínez Rodríguez.*

*Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva Avanzada por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Profesor de medicina TEC de MTY CCM.

Introducción

Conceptos básicos de contaminación ambiental. Impactos de la contaminación del ambiente en la salud

Nuestro organismo está expuesto a numerosos agentes nocivos, los cuales se encuentran presentes en el entorno en que vivimos derivado de los procesos industriales o químicos cotidianos y relacionados con la actividad humana propia, la gran mayoría de ellos, dispersos en el aire, el agua e incluso nuestros alimentos (V.G. material particulado PM, pesticidas, policlorobifenilos PCBs, plomo, plásticos, humo, ollín, asbesto, etc.).

Para neutralizar y eliminar este tipo de sustancias, el cuerpo posee un sistema de proceso, contención y eliminación donde son partícipes órganos como el hígado, el riñón, la piel, el pulmón y los intestinos. En el proceso y en el intento por cumplir la cometida de contención y/o eliminación del agente de daño, el órgano puede ver comprometida su bioestructura y/o su función, sucediendo entonces la expresión máxima del deterioro de la estructura y función del aparato o sistema: la enfermedad.

Cuando existe un exceso de agentes nocivos ambientales en el cuerpo, los órganos encargados de su proceso y eliminación pueden ver comprometida su función de eliminación a la misma velocidad necesaria para una adecuada homeostasis y entonces tales sustancias nocivas pueden irse acumulando en el entorno de los diversos sistemas del cuerpo humano con las consecuentes repercusiones, las cuales pueden irse presentando en diversos estadios y afecciones.

Un tema muy en boga en los últimos tiempos y que ha cobrado relevancia en hepatología es la relación existente entre la contaminación del medio ambiente y el desarrollo de hepatopatías, principalmente la contaminación del aire ambiente. La contaminación ambiental es uno de los grandes problemas de nuestra era, pues el exceso de componentes contaminantes en el aire provoca enfermedades graves. Nueve de cada diez personas respiran aire con elevados niveles de contaminación y siete millones de perso-

nas mueren cada año por esta causa, para profundizar en el tema y comprender las asociaciones que dicta la evidencia entre estas variables que serán discutidas en este capítulo, es necesario tener claro algunos conceptos básicos que a continuación se detallan a manera de pregunta y su respuesta.

a) ¿Cuál es la diferencia entre la contaminación del aire ambiental exterior y la contaminación del aire urbano al aire libre?

La contaminación del aire ambiental exterior es un término más amplio usado para describir la contaminación del aire en ambientes al aire libre. La mala calidad del aire ambiental exterior ocurre cuando los contaminantes alcanzan concentraciones lo suficientemente altas como para afectar negativamente la salud humana y/o el medio ambiente.[1]

La contaminación del aire urbano al aire libre es un término más específico que se refiere a la contaminación del aire ambiental exterior en áreas urbanas, por lo general en las ciudades o en sus alrededores.[1]

b) ¿Cuáles son las consecuencias de la contaminación del aire ambiental exterior en la salud?

La exposición a altos niveles de contaminación del aire puede causar una variedad de resultados adversos a la salud. La contaminación del aire puede aumentar el riesgo de infecciones respiratorias, enfermedades cardíacas, enfermedades hepáticas, accidentes cerebrovasculares y cáncer de pulmón. Tanto la exposición a corto como a largo plazo a los contaminantes del aire se ha asociado con impactos adversos en la salud. Los impactos más severos afectan a las personas que ya están enfermas. Los niños, los ancianos y la población con menor poder adquisitivo son más susceptibles. Los contaminantes más nocivos para la salud, estrechamente asociados con la mortalidad prematura excesiva, son partículas finas (material particulado) PM2.5 que penetran profundamente en los conductos pulmonares y desde ahí pueden diseminarse a otras estructuras.[1]

Si bien en general, la calidad del aire en los países de altos ingresos ha mejorado en las últimas décadas, los efectos adversos de la contaminación del aire ambiental exterior en la salud por partículas (PM) siguen siendo un problema mundial de salud pública, incluso a niveles relativamente bajos.[1]

c) ¿Qué son las partículas PM2.5 y PM10?

El material particulado (PM por sus siglas en inglés), es el término para partículas que se encuentran suspendidas en el aire, como el polvo, el hollín, el humo y el aerosol.[1]

Grandes cantidades de partículas son típicamente emitidas por fuentes tales como los vehículos diésel, la quema de residuos y cultivos, y las plantas generadoras de energía eléctrica a carbón.[1]

Las partículas de menos de 10 micrómetros de diámetro (PM10) presentan un problema de salud porque pueden inhalarse y acumularse en el sistema respiratorio.

Las partículas de menos de 2.5 micrómetros de diámetro (PM2.5) se denominan partículas "finas" y representan mayores riesgos para la salud. Debido a su pequeño tamaño (aproximadamente 1/30 del ancho promedio de un cabello humano), las partículas finas pueden alojarse profundamente en los pulmones.[1]

En esta obra, varios capítulos abordarán las diversas etiologías clásicamente relacionadas con el origen de la fibrosis hepática y su continuidad en el espectro hacia la fase más avanzada: cirrosis, sin embargo; conforme se avanza en el conocimiento de la enfermedad y la evidencia es creciente, empiezan a emerger posibles nuevos agentes de daño implicados en la fisiopatología de la enfermedad, uno de ellos y que está cobrando mayor interés por parte de la comunidad científica internacional es el referente a la contaminación del medio ambiente, particularmente insisto: la contaminación del aire.

Nacimiento de la "hepatología ambiental": contaminación ambiental y su influencia sobre la enfermedad y fibrosis hepática

Hace más de 10 años, en la semana de enfermedades digestivas (DDW) del año 2009 Matthew Cave de la universidad de Louisville en Kentucky2 fue de los primeros investigadores que desviaron la

atención de la comunidad científica internacional al exponer su trabajo y resaltar que el daño hepático no solamente puede ser causado por factores habituales como alcohol, obesidad y virus, sino que puede incluso la contaminación ambiental también ser considerado como un factor "no tradicional" que contribuye al incremento agudo de hepatopatías, Los investigadores emplearon la encuesta nacional de salud y nutrición de los Estados Unidos realizada entre los años 2003 y 2004 para examinar la exposición crónica de bajo nivel a 111 contaminantes comunes entre los que se incluían plomo, mercurio, PCBs, pesticidas y su asociación con la enfermedad hepática. Estos contaminantes específicos se detectaron en 60% o más de los 4,500 participantes en el estudio. Cave y colaboradores hicieron la declaración puntual que para este análisis se empleó solamente la enzima ALT del hígado como subrogado bioquímico de daño hepático y enfatizó que su estudio inicial no demuestra la causalidad, recordándonos este estudio que en medicina asociación no representa causalidad. Sin embargo, el investigador explicó que estudios previos en animales sugieren esta causalidad en el caso de muchos de los componentes químicos analizados.[2]

A lo largo de los años Cave y colaboradores, hicieron de la "contaminación ambiental" su línea de investigación y continuaron examinando los efectos aditivos de los contaminantes ambientales sobre la enfermedad hepática tanto en niños como adultos, disecando confusores y analizándoles desde el punto de vista estadístico, este análisis particular de confusores incluía: la obesidad, la hepatitis viral y el alcoholismo entre otros agentes clásicos de daño para acelerar la fibrosis hepática, pero; no fue hasta el año 2020 que Cave y colaboradores sentaron las bases de lo que puede considerarse como "**hepatología ambiental**", un campo emergente de la hepatología que se encarga de estudiar la contribución de la contaminación del medio ambiente a la salud o enfermedad del hígado, postulando incluso en trabajos más recientes que la exposición *in útero* a sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas encontradas en alimentos envasados, productos domésticos comerciales, teflón, agua potable y organismos vivos como peces están asociadas a un incremento en la susceptibilidad a daño hepático manifestado desde la infancia.[3]

A pesar de los diferentes mecanismos de lesión hepática primaria y respuestas celulares específicas de la enfermedad, la progresión de toda lesión inicial hacia la fibrosis y su progresión a estadios avanzados sigue patrones compartidos en las principales etiologías de la fibrosis hepática. Los descubrimientos científicos de la última década han transformado la comprensión de los mecanismos de la fibrosis hepática. Para la gran mayoría de etiologías, el desarrollo y progresión o reversibilidad de la fibrosis hepática se inicia o detiene en respuesta a la expresión de daño de los hepatocitos o colangiocitos, mientras que su progresión a estadios avanzados e irreversibles incluso, ocurrirá principalmente debido a procesos inflamatorios crónicamente perpetuados y mal regulados.[3,4]

Aunque la activación crónica de las vías inflamatorias desempeña un papel sustancial en el desarrollo de la cirrosis, evidencia reciente ha demostrado la asociación entre la fibrosis hepática y la exposición a la contaminación del aire. En una cohorte del Framingham Heart Study, se encontró que la proximidad a las carreteras principales se asociaba con la presencia de esteatosis hepática.[4] También se planteó la hipótesis de que la contaminación del aire podría estar implicada en la progresión de esteatosis hepática hacia esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y probablemente hacia fibrosis.[5] La evidencia de estudios experimentales en ratones sugiere que la contaminación del aire podría afectar el hígado al estimular una respuesta inflamatoria local, con activación de células de Kupffer y producción de citocinas con la consecuente fibrosis[6] al activar las respuestas al estrés del retículo endoplásmico, y al promover la deposición y progresión del colágeno hacia la formación de fibrosis.[7] Otros estudios demostraron que algunos compuestos metálicos presentes en la contaminación del aire, como el vanadio, también son capaces de inducir estrés oxidante (mal llamado estrés oxidativo), infiltrados inflamatorios y alteraciones tisulares sugestivas de actividad regenerativa.[8]

Dos de los agentes nocivos de daño más abundantes en entornos como el nuestro que vive una epidemia metabólica por obesidad y diabetes: bifenilos policlorados (PCBs) y dieta alta en grasa, han sido estudiados desde estudios clínicos y preclínicos, estos datos demuestran que la exposición de la combinación PCBs más dieta alta en grasas pueden alterar los factores de transcripción y con ello la regulación de la expresión génica que afecta y predispone a esteatohepatitis y fibrosis.[9,10]

Los mecanismos que inducen alteración endocrina metabólica en enfermedad hepática, particularmente en NASH, incluyen hepatocitocinas y PNPLA3, que abarca a la pancreatopatía inducida por PCBs en pacientes con diabetes.[11]

Se ha propuesto que incluso la exposición a bajos niveles de contaminantes ambientales como plomo, mercurio o los presentes en insecticidas incrementa la posibilidad de presentar pruebas de función hepáticas alteradas con patrón hepatocelular (ALT) en pacientes con sospecha de enfermedad hepática grasa.[12]

Las investigaciones referentes al impacto de contaminantes ambientales y su influencia en el desarrollo o impacto en la evolución de las patologías del hígado ha ido en aumento y ganando adeptos de la comunidad tras la consistencia de los niveles de evidencia, incluso en la revista Hepatology en el año 2010 una de las revistas con más alto impacto en la rama, Cave[13] y colaboradores acuñaron el término **esteatohepatitis asociada a tóxicos (TASH por sus siglas en inglés)**, para describir el hígado graso que se presentaba en trabajadores que manipulaban cloruro de vinilo en ausencia de otros factores de riesgo. Este informe proporcionó una prueba de concepto de que la exposición ocupacional a sustancias químicas de alto nivel podría causar incluso esteatohepatitis y favorecer fibrosis, como lo han sugerido un par de estudios de cohorte transversal que identificaron contaminantes ambientales de bajo nivel asociados con fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática grasa.[14] La comprensión en los conceptos sobre la fisiopatología de la enfermedad hepática grasa más allá de la teoría de los 2 eventos, terminaron por difuminar el concepto de TASH aludiendo sus creadores a este respecto que es necesaria nueva evidencia ante el gran abanico de los nuevos contaminantes que pudiese estar implicada, sin embargo; son necesarios estudios apropiados en diseño y tamaño de muestra para lograr tal afirmación con el menor de los cuestionamientos y sin dilemas en confusores.[15]

La cirrosis como fase avanzada e irreversible de la fibrosis hepática causa aproximadamente 2 millones de muertes por año en todo el mundo, y esta cifra de pacientes de enfermedad hepática continúa creciendo. Los factores que causan el cambio climático y el deterioro de la salud mundial en general también pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de una serie de enfermedades hepáticas, la mayoría de las cuales (quizás todas) son prevenibles. Esta explicación puede contribuir a la observación de que, entre 1990 y 2017, casi todos los países del mundo -coincidentemente con las tasas más altas de contaminación- informaron del aumento en la prevalencia de la denominada enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) de ahí el hecho de que es justo esta patología la considerada la epidemia metabólica del siglo vigente y aunado a esto, puede verse incrementada en su prevalencia por efectos climáticos y ecológicos adversos.[16]

Hepatología sostenible: el reto de las interacciones recíprocas entre el cambio climático y la enfermedad hepática

El abordaje de los factores que favorecen el cambio climático es vital para restaurar y mantener la salud del hígado humano y un medio ambiente saludable. Por ejemplo, las dietas basadas en plantas (a diferencia de la carne roja y los alimentos ultraprocesados) tienen una huella de carbono más baja que una dieta occidental típica, y se estima que están asociadas con una reducción de las emisiones de gases de efecto invernadero de hasta 84% y un menor riesgo de NAFLD.[16]

El ejercicio regular reduce la incidencia de hígado graso y, por lo tanto, debe promoverse para reducir la obesidad, programas como el existente en el TEC de Monterrey (FATSWAT: MENEO, MEXITERRAN, NOS3) debería ser replicados en nuestro país a un mayor alcance.

La perpetuación de estilos de vida que condicionan mayor contaminación del ambiente se relaciona con la dependencia del transporte motorizado basado en combustibles fósiles. Si la persona cambiara un viaje al día en coche por uno en bicicleta, esto reduciría la huella de carbono de esa persona en aproximadamente 0.5 toneladas durante un año. Desde la perspectiva de su servidor, es imperativo reformular la obesidad y la NAFLD como problemas sociales, anteponiéndolas incluso al lugar ya bien ganado en la salud pública. En lugar de centrarnos únicamente en la responsabilidad individual; necesitamos hacer campaña para instaurar medidas públicas (promoción de viajes activos, reducción de la contaminación del aire y dietas más saludables) que beneficiarán a nuestros pacientes,

y a todos y también al medio ambiente. Como enfoque general, se puede razonar que las mismas intervenciones de cuidado al ambiente y combate a la contaminación de este, podrían mejorar tanto el cambio climático como la enfermedad hepática, por ejemplo, fomentando la actividad física (MENEO), como bailar, caminar, trotar o en aspectos más puntuales ir en bicicleta en lugar del transporte motorizado. Aunque es intuitivo que existe un impacto de la práctica de la hepatología clínica en el medio ambiente y una asociación entre la enfermedad hepática y el clima.[16]

El "exposoma" factor olvidado que cobra relevancia en la hepatología ambiental

Aunque en las últimas décadas se han producido avances sustanciales en nuestra comprensión de la contribución de la genética, la inmunología y la microbiota a las enfermedades humanas, el papel de la exposición a diferentes factores estresantes ambientales sigue siendo difícil de alcanzar. En su artículo "seminal" de 2005, Chris Wild[17] elaboró un nuevo concepto, el "EXPOSOMA", que definió como: la totalidad de exposiciones que tiene un individuo, desde la concepción hasta la muerte. El objetivo del EXPOSOMA era integrar, diferentes tipos de exposiciones, incluidos factores estresantes, químicos, físicos, biológicos y psicosociales, y tener en cuenta la dimensión temporal. Dentro de esta definición, el EXPOSOMA puede usarse para mejorar nuestra comprensión de los determinantes de la enfermedad. Desde la definición inicial, se han realizado diferentes contribuciones para seguir desarrollando el concepto y delinear los enfoques que apoyan su implementación práctica. Los estudios iniciales del exposoma han sido principalmente metodológicos y globales; existen ya incluso trabajos orientados a las enfermedades hepáticos.[18] Estos desarrollos han sido respaldados por la integración de la exposómica dentro de los enfoques ómicos o las denominadas OMICS y posteriormente, la caracterización de los vínculos entre varios factores estresantes y las vías biológicas relevantes para las enfermedades.[19]

El papel central que desempeña el hígado en el metabolismo endógeno y xenobiótico se basa en su interacción biológica con otros órganos clave. Un ejemplo típico de esta colaboración entre órganos es la interacción «páncreas-hígado" que tiene lugar mediante la secreción de glucagón e insulina, dos impulsores estratégicos del metabolismo hepático de carbohidratos y lípidos. Si bien se cree que cualquier interferencia en dicha interferencia contribuye al desarrollo de varias enfermedades hepáticas crónicas, incluida la enfermedad esteatósica hepática y la fibrosis, estos procesos también están modulados por el eje "intestino-hígado", incluida la microbiota intestinal que integra respuestas del exposoma tanto a los contaminantes de los alimentos como a la composición de la dieta.[20] Contaminantes ambientales como metales, contaminantes orgánicos persistentes (COP: dioxinas, bifenilo policlorados o sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas [PFAS]) así como las partículas en suspensión o material particulado (PM) también influyen en dichos mecanismos. Durante los últimos años, se ha prestado especial atención a las PFAS, que representan una gran clase de COP; Varios de estos compuestos son muy persistentes y se almacenan en el hígado. La exposición a varias de estas sustancias está asociada con resultados de salud que incluyen inmunotoxicidad, enfermedades metabólicas, toxicidad reproductiva y del desarrollo y cáncer.[21]

Aunado a lo descrito, un artículo epidemiológico de grandes dimensiones ha evidenciado que la exposición prolongada a la contaminación ambiental (metales y PM) puede desencadenar enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en humanos. Acorde a este superestudio asiático dotado de un análisis estadístico de alta complejidad muy bien logrado, la vulnerabilidad al desarrollo de enfermedad hepática grasa puede aumentar si se cuenta con las siguientes variables: ser hombre, vivir con sobrepeso u obesidad y ser consumidor de una dieta rica en grasas, alcohol o tabaco.[22] Varios contaminantes del aire están implicados, incluidas las PM, pero también el NO_2 y los hidrocarburos poliaromáticos (HAP). De hecho, el NO_2 puede reaccionar con moléculas antioxidantes (disminuyendo sus niveles) y lípidos, lo que lleva a una menor defensa contra los prooxidantes. El estrés oxidante asociado al NO_2 puede provocar bronco-constricción en los pulmones, pero también efectos remotos en otros órganos, como el corazón o el sistema inmunológico, cuyas funciones se reducen significativamente. En cuanto a los HAP, estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la activación de receptor de hi-

drocarburos de arilos (AhR) conduce a un fenotipo inflamatorio acompañado de una transición epitelio-mesenquimal que, en el caso de exposición a una dieta rica en grasas, se traduce en fibrosis. Este efecto no se observa con exposiciones únicas (dieta rica en grasas o HAP).[23] Lo anterior hace relevante y quizá en un futuro apremiante de muy corto plazo considerar el exposoma e integrar los efectos de múltiples factores estresantes en el desarrollo de enfermedad hepática grasa.

Disbiosis, hígado y contaminación ambiental

Durante los últimos años, se han estudiado ampliamente los vínculos entre la exposición a sustancias químicas ambientales y la disbiosis de la microbiota intestinal. De hecho, la composición y función de la microbiota intestinal, que es responsable de la producción de diversas moléculas biológicamente activas, puede verse alterada por una variedad de contaminantes dietéticos cuya fuente es inmersa y derivada de la contaminación del ambiente, y es esta alteración lo que en última instancia conduce a disbiosis. Por ejemplo, en varios modelos (ratón, pez, cebra y perro), el bisfenol A (BPA), un compuesto muy utilizado en la industria del plástico y en el envasado de alimentos, provoca disbiosis al aumentar las poblaciones de dos filos bacterianos (Proteobacteria y CKC4).[24] Estos patrones de disbiosis recuerdan a los observados en animales alimentados con una dieta rica en grasas (p. ej., el desequilibrio de las poblaciones de Proteobacterias). Lo anterior ha planteado la posibilidad de que la exposición combinada al BPA y una dieta rica en grasas pueda tener efectos aditivos o sinérgicos negativos para la salud. Además, evidencia reciente indica que la exposición al BPA puede tener efectos secuenciales, conduciendo a disbiosis y, por tanto, a la acumulación de lípidos hepáticos y esteatosis.[25] De hecho, la disbiosis puede resultar en la acumulación de phyla que liberan endotoxinas responsables del aumento de la permeabilidad intestinal. A su vez, estos eventos promueven una inflamación extensa del hígado caracterizada por la acumulación de IL-1β e IL-6 y factor de necrosis tumoral-α, lo que conduce a la aparición de enfermedad hepática grasa.[26,27] En general, estos hallazgos recuerdan experimentos anteriores en ratones que demostraron una tolerancia alterada a la glucosa causada por una mayor resistencia a la insulina y una inflamación del tejido periférico después de la exposición al BPA.

Contaminantes químicos como los ftalatos [ftalato de dietilo o mono(2-etilhexil-ftalato)], parabenos (metilparabeno), biocidas (triclosán), pesticidas (carbemazina, diclorodifenildicloroetileno [DDE], beta-hexaclorohexano o pentaclorofenol) causan disbiosis,[28,29] y entre estas moléculas, el DDE y el beta-hexaclorohexano son COP. El DDE causa una disbiosis que se correlaciona fuertemente con niveles alterados de fosfolípidos en sangre (fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina) y triacilgliceroles,[30] en particular la dioxina de Seveso (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina [TCDD]) provoca disbiosis relacionada con la alteración del ciclo enterohepático, por una depleción significativa de ácidos biliares fecales, aumento de la permeabilidad intestinal y retraso del tránsito (debido a la depleción de ácidos biliares).[31] Mientras que el clorpirifos altera las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (como propionato), que se sabe que previenen el hígado graso al reducir la transcripción de varias enzimas involucradas en la lipogénesis de novo.[32]

Metaboloma, exposoma, hígado y contaminación ambiental

Utilizando espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) un estudio reciente aplicó análisis metabolómico en 40 pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSC) y 40 pacientes con colangitis biliar primaria (PBC) con sus controles correspondientes.[33] A través de cromatografía de gases HRMS se realizó la detección de compuestos semivolátiles y sustancias químicas ambientales y mediante cromatografía líquida HRMS se buscaron metabolitos endógenos, así estos análisis informaron sustancias químicas y vías asociadas con cada enfermedad. Estos elementos luego se integraron después de aplicar una matriz de correlación exposoma-metaboloma para describir por primera vez las redes de exposición-respuesta en PSC y PBC. El estudio reveló muchas sustancias químicas ambientales con propiedades hepatotóxicas conocidas y vías metabólicas endógenas que potencialmente subyacen al mal funcionamiento del hígado. Los autores informaron 54 compuestos asociados con la CEP, mientras que ninguno se asoció con la CBP.[33,34] El intento de anotación de los 54 compuestos asociados a

PSC utilizando datos disponibles en la biblioteca NIST 2017 identificó solo una coincidencia de alta confianza, lo que subraya un desafío importante para obtener información biológica mediante cromatografía de gases no dirigida HRMS: El terbucarb, un pesticida carbamato, una clase de insecticida ampliamente utilizada en aplicaciones domésticas, agrícolas e industriales.[34] El estudio también identificó dos fungicidas, fenpropimorf y espiroxamina, que estaban elevados en pacientes con CEP y CBP, respectivamente.[34]

La información respalda el papel de los químicos ambientales en la contribución a la patogénesis de la PSC y la PBC y presenta un movimiento novedoso hacia la adaptación de metodologías exposómicas para enfoques de medicina de precisión para el estudio de la enfermedad hepática. Cabe señalar que se trataba de un tamaño de muestra relativamente pequeño. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio de seguimiento más amplio de exposómica-metabolómica basada en plasma, que incluye a 1,600 pacientes con CEP, CBP y controles, y probablemente llenará algunas lagunas de conocimiento y proporcionará el marco para nuevas terapias para estas enigmáticas enfermedades hepáticas colestásicas.[35]

Conclusión

Desde la perspectiva de su servidor, tanto el concepto como el campo más amplio de la "hepatología ambiental", merecen un reconocimiento y mayor difusión que el que actualmente posee, además requiere sin duda una mayor investigación. Si bien en diversos países, dado los convenios sobre el medio ambiente y los acuerdos internacionales relacionados, se están invirtiendo recursos considerables para abordar los temas referentes a cambio climático y contaminación ambiental, no obstante; nuestra realidad imperante demuestra que hasta el momento tales esfuerzos pueden estar siendo insuficientes o fútiles, siendo necesario el involucro de las sociedades médicas desde una participación más activa primero como parte del entorno social donde se desenvuelve y segundo como responsables de salvaguardar la salud de sus connacionales, pugnando por políticas ambientales que mitiguen los estragos a la salud digestiva y hepática en nuestro caso, y unir esfuerzos con las diferentes sociedades y especialidades para que desde sus o nuestras respectivas trincheras, sumemos esfuerzos al tenor de la evidencia que cobra cada día más relevancia.

Pronto, incluso podría ser el momento adecuado para que la Asociación Mexicana de Gastroenterología, la Asociación Mexicana de Hepatología y sus miembros se involucren cada vez más en la investigación científica de la salud ambiental e incluso participen en foros ante las autoridades competentes. Pueden existir oportunidades de colaboración con organizaciones gubernamentales o aquellas no gubernamentales involucradas y enfocadas en Salud Ambiental, podría incluso lograrse acuerdos a favor de un impacto hepato-ambiental favorable y al mismo tiempo promover acciones de prevención para la salud del hígado desde la infancia.

Para concluir, la evidencia referente al impacto de la contaminación del aire ambiente y la fibrosis hepática sigue creciendo y volviéndose consistente. Ante esto surge la necesidad de construir modelos que puedan incorporar al manejo de las hepatopatías el entorno social y ambiental del individuo.

Referencias

1. paho.org (internet) OPS. Organización Panamericana de la salud. (Actualizado 2018), Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/calidad-aire-salud/contaminacion-aire-ambiental-exterior-vivienda-preguntas-frecuentes#:~:text=La contaminación del aire puede,impactos adversos en la salud.
2. Environmental pollution increases the risk of liver disease (2009, May 29) retrieved 4 December 2023 from https://medicalxpress.com/news/2009-05-environmental-pollution-liver- disease.html
3. Cave MC. Environmental Pollution and the Developmental Origins of Childhood Liver Disease. Hepatology. 2020 Nov;72(5):1518-1521. doi: 10.1002/hep.31549. PMID: 32910501; PMCID: PMC8312735
4. W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Long MT, Schwartz J, et al. Residential Proximity to Major Roadways, Fine Particulate Matter, and Hepatic Steatosis: The Framingham Heart Study. Am J Epidemiol. 2017 Oct 1;186(7):857-865. doi: 10.1093/aje/kwx127. PMID: 28605427; PMCID: PMC5860476.
5. Conklin DJ. From lung to liver: how does airborne particulate matter trigger NASH and systemic insulin resistance? J Hepatol. 2013 Jan;58(1):8-10. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.008. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23069475; PMCID: PMC4410272.
6. Tan HH, Fiel MI, Sun Q, Guo J, Gordon RE, Chen LC, Friedman SL, et al. Kupffer cell activation by ambient air particulate matter exposure may exacerbate non-alcoholic fatty liver disease. J Immunotoxicol. 2009 Dec;6(4):266-75. doi: 10.1080/15476910903241704. PMID: 19908945; PMCID: PMC2888826.
7. Laing S, Wang G, Briazova T, Zhang C, Wang A, Zheng Z, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues. Am J Physiol Cell Physiol. 2010 Oct;299(4):C736-49. doi: 10.1152/ajpcell.00529.2009. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554909; PMCID: PMC2957267.

8. Fortoul TI, Rodriguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, Rojas-Lemus M, Cano-Gutierrez G, Ustarroz-Cano M, et al. Vanadium inhalation in a mouse model for the understanding of air-suspended particle systemic repercussion. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:951043. doi: 10.1155/2011/951043. Epub 2011 May 22. PMID: 21716674; PMCID: PMC3118304.
9. Petri BJ, Piell KM, Wahlang B, Head KZ, Andreeva K, Cave MC, et al. Polychlorinated biphenyls alter hepatic m6A mRNA methylation in a mouse model of environmental liver disease. Environ Res. 2023 Jan 1;216(Pt 3):114686. doi: 10.1016/j.envres.2022.114686. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36341798; PMCID: PMC10120843.
10. Gripshover TC, Wahlang B, Head KZ, Young JL, Luo J, Mustafa MT, et al. The environmental pollutant, polychlorinated biphenyl 126, alters liver function in a rodent model of alcohol-associated liver disease. Alcohol Clin Exp Res (Hoboken). 2023 Jan;47(1):60-75. doi: 10.1111/acer.14976. Epub 2022 Dec 1. PMID:
11. Shi H, Jan J, Hardesty JE, Falkner KC, Prough RA, Balamurugan AN, et al. Polychlorinated biphenyl exposures differentially regulate hepatic metabolism and pancreatic function: Implications for nonalcoholic steatohepatitis and diabetes. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Jan 15;363:22-33. doi: 10.1016/j.taap.2018.10.011. Epub 2018 Oct 9. Erratum in: Toxicol Appl Pharmacol. 2020 Oct 1;404:115149. PMID: 30312631; PMCID: PMC7059560.
12. Wahlang B, Appana S, Falkner KC, McClain CJ, Brock G, Cave MC. Insecticide and metal exposures are associated with a surrogate biomarker for non-alcoholic fatty liver disease in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. Environ Sci Pollut Res Int. 2020 Feb;27(6):6476-6487. doi: 10.1007/s11356-019-07066-x. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873887; PMCID: PMC7047555.
13. Cave M, Falkner KC, Ray M, Joshi-Barve S, Brock G, Khan R, et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology. 2010 Feb;51(2):474-81. doi: 10.1002/hep.23321. PMID: 19902480; PMCID: PMC4019991.
14. Wahlang B, Jin J, Beier JI, Hardesty JE, Daly EF, Schnegelberger RD, et al. Mechanisms of Environmental Contributions to Fatty Liver Disease. Curr Environ Health Rep. 2019 Sep;6(3):80-94. doi: 10.1007/s40572-019-00232-w. PMID: 31134516; PMCID: PMC6698418.
15. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. Reprod Toxicol. 2017 Mar;68:3-33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27760374; PMCID: PMC5365353.
16. Donnelly MC, Stableforth W, Krag A, Reuben A. The negative bidirectional interaction between climate change and the prevalence and care of liver disease: A joint BSG, BASL, EASL, and AASLD commentary. J Hepatol. 2022 May;76(5):995-1000. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.012. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331574.
17. Wild C.P. Complementing the genome with an « exposome »: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. Août 2005; 14: 1847-1850
18. Cheung A.C. Walker D.I. Juran B.D. Miller G.W. Lazaridis K.N. Studying the exposome to understand the environmental determinants of complex liver diseases. Hepatol Baltim Md. Janv 2020; 71: 352-362
19. Vermeulen R. Schymanski E.L. Barabási A.L. Miller G.W. The exposome and health: where chemistry meets biology. Science. 24 Jan 2020; 367: 392-396
20. Fernández-Musoles R. García Tejedor A. Laparra J.M. Immunonutritional contribution of gut microbiota to fatty liver disease. Nutr Hosp. 17 Févr 2020; 37: 193-206
21. Fenton S.E. Ducatman A. Boobis A. DeWitt J.C. Lau C. Ng C. et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research. Environ Toxicol Chem [Internet]. Mars 2021; 40 ([cité 28 Nov 2022]. Disponible sur:): 606-630
22. Guo B, Guo Y, Nima Q, Feng Y, Wang Z, Lu R, et al. China Multi-Ethnic Cohort (CMEC) collaborative group. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. J Hepatol. 2022 Mar;76(3):518-525. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.016. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883157.
23. Larigot L, Benoit L, Koual M, Tomkiewicz C, Barouki R, Coumoul X. Aryl Hydrocarbon Receptor and Its Diverse Ligands and Functions: An Exposome Receptor. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2022 Jan 6;62:383-404. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-115707. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499523.
24. Makarova K, Siudem P, Zawada K, Kurkowiak J. Screening of Toxic Effects of Bisphenol A and Products of Its Degradation: Zebrafish (Danio rerio) Embryo Test and Molecular Docking. Zebrafish. 2016 Oct;13(5):466-74. doi: 10.1089/zeb.2016.1261. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27486708.
25. Hong T, Jiang X, Zou J, Yang J, Zhang H, Mai H, et al. Hepatoprotective effect of curcumin against bisphenol A-induced hepatic steatosis via modulating gut microbiota dysbiosis and related gut-liver axis activation in CD-1 mice. J Nutr Biochem. 2022 Nov;109:109103. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109103. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35780999.
26. Feng G, Li XP, Niu CY, Liu ML, Yan QQ, Fan LP, et al. Bioinformatics analysis reveals novel core genes associated with nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Gene. 2020 Jun 5;742:144549. doi: 10.1016/j.gene.2020.144549. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184169.
27. Malaisé Y, Menard S, Cartier C, Gaultier E, Lasserre F, Lencina C, Harkat C, Geoffre N, Lakhal L, Castan I, Olier M, Houdeau E, Guzylack-Piriou L. Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. Sci Rep. 2017 Nov 3;7(1):14472. doi: 10.1038/s41598-017-15196-w. PMID: 29101397; PMCID: PMC5670173.
28. Zhang Q, Caudle WM, Pi J, Bhattacharya S, Andersen ME, Kaminski NE, et al. Embracing Systems Toxicology at Single-Cell Resolution. Curr Opin Toxicol. 2019 Aug;16:49-57. doi: 10.1016/j.cotox.2019.04.003. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31768481; PMCID: PMC6876623.
29. Kan H, Zhao F, Zhang XX, Ren H, Gao S. Correlations of Gut Microbial Community Shift with Hepatic Damage and Growth Inhibition of Carassius auratus Induced by Pentachlorophenol Exposure. Environ Sci Technol. 2015 Oct 6;49(19):11894-902. doi: 10.1021/acs.est.5b02990. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26378342.
30. Liang Y. Liu D. Zhan J. Luo M. Han J. Wang P. et al. New insight into the mechanism of POP-induced obesity: evidence from DDE-altered microbiota. Chemosphere. Avr 2020; 244125123.
31. Fader KA, Nault R, Zhang C, Kumagai K, Harkema JR, Zacharewski TR. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: Alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism. Sci Rep. 2017 Jul 19;7(1):5921. doi: 10.1038/s41598-017-05656-8. PMID: 28725001; PMCID: PMC5517430.
32. Guardia-Escote L. Basaure P. Biosca-Brull J. Cabré M. Blanco J. Pérez-Fernández C. et al. APOE genotype and postnatal chlorpyrifos exposure modulate gut microbiota and cerebral short-chain fatty acids in preweaning mice. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. Janv 2020; 135110872
33. Walker DI, Juran BD, Cheung AC, Schlicht EM, Liang Y, Niedzwiecki M, et al. High-Resolution Exposomics and Metabolomics Reveals Specific Associations in Cholestatic Liver Diseases. Hepatol Commun. 2022 May;6(5):965-979. doi: 10.1002/hep4.1871. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825528; PMCID: PMC9035559.
34. Struger J, Grabuski J, Cagampan S, Sverko E, Marvin C. Occurrence and Distribution of Carbamate Pesticides and Metalaxyl in Southern Ontario Surface Waters 2007-2010. Bull Environ Contam Toxicol. 2016 Apr;96(4):423-31. doi: 10.1007/s00128-015-1719-x. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26754544; PMCID: PMC4799256.
35. Barouki R, Samson M, Blanc EB, Colombo M, Zucman-Rossi J, Lazaridis KN, Miller GW, Coumoul X. The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):492-505. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.034. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36889360; PMCID: PMC10448911.

CAPÍTULO 5

Muerte Celular, Apoptosis en la Fibrosis Hepática

Autor:
Dra. C. Paula Cordero Pérez.*
Coautor:
Dra. C. Diana Raquel Rodríguez Rodríguez.**

Enfermedad hepática crónica

La enfermedad hepática crónica (EHC) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, ocasiona aproximadamente 2 millones de muertes al año y, por lo tanto, son una importante carga para la salud mundial. La progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis, representan los eventos centrales responsables de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado, asociadas con la EHC. Las etiologías subyacentes de la EHC, comprenden virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica (ASH), así como enfermedades genéticas y autoinmunes.[1-3]

*Profesor Titular C de Tiempo Completo, Subdirectora de la Licenciatura de Químico Clínico Biólogo de la Facultad de Medicina de la UANL. Responsable Sanitario y Coordinador del Laboratorio de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario "Dr. José E. González. Perfil PRODEP, Sistema Nacional de Investigadores Nivel III, Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, Miembro del Cuerpo Académico Consolidado CA-302 Hepatonefrología y de la Red Farmoquímicos de CONACYT y RENIECYT.
**Profesor de la Licenciatura de Químico Clínico Biólogo de la Facultad de Medicina y de la Licenciatura de Enfermería de la Facultad de Enfermería de la UANL. Miembro del Laboratorio de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario "Dr. José E. González. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

Fibrosis hepática

La fibrosis es una respuesta intrínseca genérica a una lesión hepática crónica persistente de diversas etiologías que da como resultado un proceso de curación de la herida para mitigar el daño, pero que también puede provocar la formación de cicatrices y que en última instancia conduce a cirrosis, con complicaciones clínicas que incluyen hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC).[1,4-5]

Durante mucho tiempo se pensó que la fibrogénesis tisular era implacablemente progresiva, sin embargo, los datos emergentes de estudios clínicos y experimentales indican que incluso en la enfermedad avanzada, la fibrosis es potencialmente reversible.[4-6]

La fibrosis hepática puede tener diferentes orígenes, incluido el metabólico, viral, tóxico y autoinmune; dañan a los hepatocitos y conducen a la liberación de diversos mediadores inflamatorios que activan las células de Kupffer, que a su vez secretan citocinas y quimiocinas que atraen a las células inmunitarias, donde los neutrófilos son los primeros en responder para eliminar los hepatocitos dañados, que liberan numerosos quimioatrayentes con un fuerte efecto proinflamatorio.[7-8] Estos promueven el reclutamiento de gran cantidad de macrófagos circulantes derivados de monocitos,

que tienen funciones duales en la progresión de la fibrosis hepática y su resolución.[9]

La fibrosis hepática se caracteriza por una acumulación excesiva de matriz extracelular (MEC) donde están involucrados gran cantidad de eventos celulares y moleculares, el daño a los hepatocitos es el evento inicial en respuesta a la estimulación hiriente continua y donde las células estrelladas hepáticas (HSC) desempeñan un papel importante en la conexión de la inflamación con la fibrogénesis hepática.[10-12]

Activación de las células estrelladas hepáticas

Después de una lesión hepática crónica, las HSC, un tipo de célula no parenquimatosa residente en el espacio subendotelial de Disse[13] se transdiferencian de células inactivas a células activadas, que proliferan y luego desarrollan un fenotipo miofibroblástico que expresa alfa actina del músculo liso (α-SMA) y colágeno I, lo que provoca un depósito excesivo de los componentes de la MEC.[14-17]

Las HSC constituyen la principal fuente de fibroblastos productores de MEC en diversos modelos de enfermedad hepática (tóxica, biliar y enfermedad hepática grasa no alcohólica).[18-19] La MEC representa una red compleja de proteínas que incluyen distintos tipos de colágeno fibrilar y no fibrilar, glicoproteínas no colágenas (laminina, elastina y fibronectina), proteoglicanos (agrecano, fibromodulina, decorina, biglicano, glipicano y sindecano) y glucosaminoglicanos (hialuronano); que además de funcionar como un andamio tridimensional que proporciona estructura y determina límites, proporciona señales importantes a las células circundantes, controlan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular así como las vías metabólicas, actúan a través de receptores como las integrinas o mediante la modulación de vías de señalización mecanosensibles.[20-23] Otras proteínas de la MEC como el factor de crecimiento del tejido conectivo, trombospondinas, osteopontina y factores de crecimiento como el factor de crecimiento del hepatocito (HGF) afectan a los hepatocitos y a las células no parenquimatosas.[24] El factor de crecimiento transformante β (TGFβ) es la citocina fibrogénica más potente, factor clave de la activación de las HSC y la fibrosis hepática, este es liberado en su forma latente por varias poblaciones de células hepáticas y es activado localmente por las HSC que expresan la integrina aV, sus efectos profibrogénicos están mediados por vías dependientes de SMAD (MAPK17) y vías dependientes de YAP.[25-27] Se ha descrito que, la inhibición farmacológica del TGFβ reduce de manera similar a la fibrosis hepática tóxica, biliar e inducida por NASH.[28] El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) representa otra citocina promotora de la fibrosis, ya que se sabe que las HSC expresan altos niveles de receptores PDGF, cuya activación estimula potentemente la proliferación y migración de las HSC. Por otro lado, se ha reportado el papel clave de YAP en la activación de HSC, como lo demuestra la fibrosis reducida en ratones tratados con verteporfina inhibidora de YAP y la activación reducida del cultivo de las HSC con verteporfina (**FIGURA 1**).[29-30]

Mecanismos implicados en la fibrosis hepática

Tipos de muerte celular

La muerte celular se ha clasificado según tres criterios principales: criterios enzimáticos (activación de nucleasas, caspasas, calpinas, etc.), aspecto morfológico (necrótico, apoptótico o autofágico) y aspectos funcionales (programados, fisiológicos, patológicos).

La muerte de hepatocitos es el evento inicial de daño en todas las enfermedades hepáticas, ya que al morir los hepatocitos necróticos debido a la alteración de su membrana plasmática liberan compuestos intracelulares denominados patrones moleculares asociados al daño inflamatorio (DAMPs) que comprenden moléculas como ácidos nucleicos, proteínas intracelulares, trifosfato de adenosina o el grupo de alta movilidad Box-1 (HMGB1)[31-32] que envían señales de peligro a las células circundantes, incluidas las células de Kupffer y las HSC, por lo tanto, desempeñan un papel importante en el desarrollo de la inflamación y la fibrosis. Dentro de los DAMPs, uno de los más estudiados es el HMGB1, es una proteína nuclear no histona que se une al ADN, se expresa de forma ubicua en células eucariotas y es altamente liberado por los hepatocitos necróticos como un patrón de peligro,[32] además de contribuir a las respuestas inmunitarias y a la inflamación, al interactuar con los receptores tipo

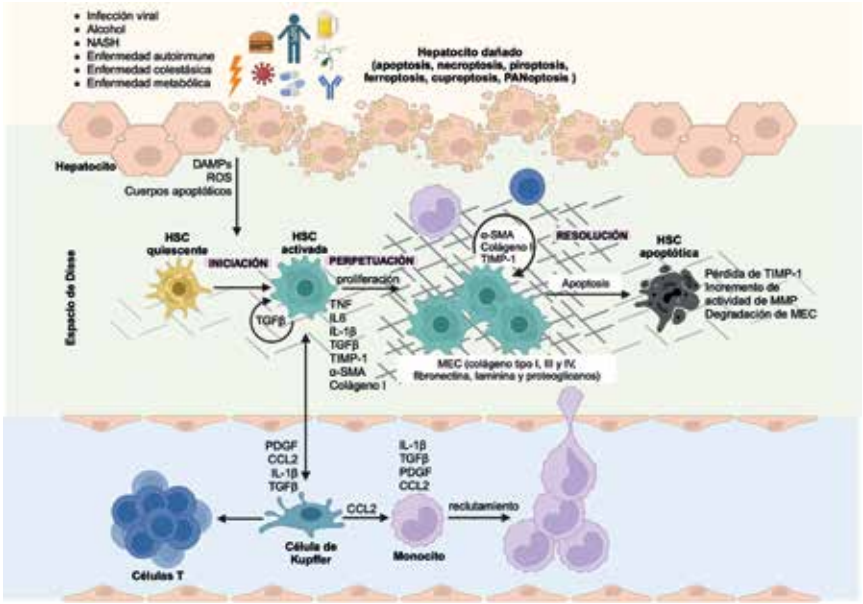


FIGURA 1. Mecanismos implicados en la fibrosis hepática y resolución.

Abreviaciones: esteatohepatitis no alcohólica (NASH), patrones asociados a daño (DAMPs), especies reactivas de oxígeno (ERO), células estrelladas hepáticas (HSC), matriz extracelular (MEC), factor de crecimiento transformante β (TGFβ), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), α-actina del músculo liso (α-SMA), inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 (TIMP-1), metaloproteinasas de matriz (MMP), factor de necrosis tumoral (TNF), ligando 2 de quimiocina CC (CCL2), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1β (IL-1β). Elaborado por los autores con BioRender.

Toll (TLR) 4 y 9.[33-37] Recientemente, se evidenció que HMGB1 activa directamente las HSC mediante la regulación de la autofagia en un modelo de progresión de la fibrosis hepática relacionada con el VHB[38] y que desempeña un papel esencial en el reclutamiento de neutrófilos proinflamatorios en sitios de lesión necrótica en el hígado.[39]

Apoptosis

La apoptosis tiene una morfología distintiva con redondeo de la célula, condensación de cromatina, fragmentación del ADN nuclear, reducción del volumen celular y formación de ampollas en la membrana plasmática sin pérdida de integridad. La apoptosis de los hepatocitos puede provocar una respuesta profibrogénica mediante la activación del receptor de muerte Fas[40-41] y el ADN de los hepatocitos apoptóticos, desencadena la activación de TLR9 en las HSC y la producción de colágeno, al liberarse los cuerpos apoptóticos que pueden ser fagocitados por las HSC y Kupffer e inducir una respuesta profibrogénica.[42-43]

Por otro lado, la sobrecarga de lípidos en los hepatocitos es uno de los principales impulsores de la hepatotoxicidad, que acelera el desarrollo de inflamación progresiva, estrés oxidativo y fibrosis,[44] debido a la acumulación de intermediarios tóxicos de la síntesis de triglicéridos, como los ácidos grasos libres saturados (AGL), acumulación de colesterol libre, lisofosfatidilcolina y las ceramidas;[45-46] afectan la función celular a través de diferentes mecanismos que incluyen estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial e inducción de apoptosis.[44] Este proceso está mediado principalmente por el ligando receptor 2 inductor de apoptosis, relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL-R2), el cual contribuye especialmente a la muerte celular causada por el ácido palmítico que activa a la caspasa 8 y las caspasas de ejecución 3 y 7.[47-48] A su vez, la acumulación de AGL en las HSC y las células Kupffer desencadena también la activación de la vía TLR4, activan la vía c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y al factor nuclear kappa B (NF-kB), así como la secreción de citocinas proinflamatorias y quimioatrayentes, los efectos antiapoptóticos de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNFα) y el TGFβ se deben en parte a la regulación negativa de CD95L en las HSC.[44,48]

Además, de la necrosis y la apoptosis como formas bien establecidas de muerte celular, en la última década se han caracterizado otros modos

de muerte celular, incluidas la necroptosis, la piroptosis y la ferroptosis. Estos podrían brindarnos nuevas oportunidades para modificar terapéuticamente el curso de la EHC, ya sea al interferir directamente con los mediadores que regulan cada forma de muerte celular o que promueven respuestas a tipos específicos de muerte celular.[49-51]

Necrosis

La necrosis se caracteriza por: aumento de volumen celular, rotura de la membrana plasmática, hinchazón de orgánulos y pérdida de contenido intracelular. Inicialmente se pensó que se trataba de un evento incontrolado, pero recientemente se han identificado vías de transducción de señales y enzimas catabólicas. Se ha descrito que, en una lesión hipóxica o tóxica masiva, las células presentan un estado de estrés celular y agotamiento de energía, pierden sus funciones homeostáticas básicas, lo que resulta en necrosis, muestran hinchazón y alteración de las membranas celulares y orgánulos sin el cuadro de picnosis que se observa tras la condensación de cromatina en la apoptosis.[52-53] En el hígado, la necrosis se observa en múltiples enfermedades y modelos experimentales, como la lesión por isquemia-reperfusión o la lesión hepática inducida con CCl_4 o paracetamol, además, se cree que la necrosis desencadena una respuesta inflamatoria masiva que puede causar un daño colateral sustancial a las células vecinas.[54-58]

Piroptosis

La piroptosis es un tipo de muerte celular programada con el objetivo de prevenir la replicación de patógenos en células infectadas y la presentación de antígenos a las células inmunológicas, se ha sugerido un papel crucial de la piroptosis en las enfermedades hepáticas.[59-60] Esta depende de la activación de caspasa-1 mediada por inflamasomas. Tras la estimulación, la proteína 3 que contiene dominios NOD, LRR y pirina (NLRP3), se une a la proteína adaptadora asociada a la apoptosis que contiene CARD (ASC) y construye el complejo inflamasómico que conduce a la activación de caspasa-1. Esto conduce posteriormente a la activación de la Interleucina-1ß (IL-1ß) e IL-18, y la proteína citosólica Gasdermin D (GSDMD).[61-62] Estudios recientes han reportado el papel crucial de la activación del inflamasoma NLRP3 en el desarrollo y progresión de enfermedades hepáticas; identifican la muerte celular piroptótica y la liberación de proteínas del inflamasoma en hepatocitos humanos primarios durante la activación del inflamasoma NLRP3 y revelan que las partículas de inflamasoma extracelulares pueden ser internalizadas por las HSC, lo que lleva a su activación celular.[63-66]

Necroptosis

En 1998, se describió que la inhibición de las caspasas desencadena una forma controlada de necrosis en células de fibrosarcoma a la que se denominó necroptosis, posteriormente se demostró que esta nueva forma de necrosis, similar a la apoptosis depende de RIPK1 y es mediada por la quinasa RIPK3 y la pseudoquinasa MLKL.[67-71] Después de la fosforilación de MLKL por RIPK3, p-MLKL sufre un cambio conformacional y se oligomeriza, uniéndose a los lípidos en la membrana plasmática, lo que perfora las estructuras de la misma, y así la lisis celular.[72] La ruptura celular después de la necroptosis conduce a la liberación de DAMPs, que pueden activar el sistema inmunológico innato y las células vecinas a través de receptores de reconocimiento de patrones específicos (PRR). Además, la activación de RIPK3 también se ha implicado en la activación del inflamasoma NLRP3.[73-75]

Sin embargo, en el hígado, la distinción entre apoptosis no reactiva y necroptosis no parece reflejar los hallazgos clínicos, porque la apoptosis está claramente asociada con el desarrollo de la enfermedad y a menudo conduce a fuga celular e inflamación.

Ferroptosis

La ferroptosis surge como una nueva forma de necrosis regulada, implicada en diversas enfermedades hepáticas, incluido el cáncer, la fibrosis hepática y la lesión por isquemia-reperfusión. Esta es una forma de muerte celular no apoptótica dependiente del hierro que se caracteriza por la acumulación de especies tóxicas reactivas de oxígeno (ROS) a lípidos.[76] Aunque el hierro es un nutriente inorgánico esencial para la proliferación celular, el exceso de hierro genera Fe^{2+} catalítico en el organismo, lo que provoca la reacción de Fenton (Fe^{2++} $H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+}$ + •OH + OH-). Los radicales hidroxilo generados (•OH) atacan directamente a los lípidos, lo que conduce a la peroxidación lipídica de ácidos grasos poliinsaturados y contribuye a la muerte celular ferroptótica.[77]

El hierro es abundante en las HSC, lo que es un requisito previo para la muerte celular ferroptótica.[78] Se ha descubierto que la deposición excesiva de hierro hepático y la ferroptosis potencian la fibrosis hepática inducida por paracetamol en poblaciones de ratones, que puede revertirse con ferrostatina-1.[79-80] Sin embargo, se ha descrito que, la ferroptosis puede considerarse como una nueva estrategia para eliminar las HSC y mejorar la fibrosis hepática. Recientemente, se descubrió que la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) opera en paralelo al glutatión peroxidasa 4 (GPX4) en las mitocondrias para inhibir la ferroptosis, que reduce la ubiquinona a ubiquinol quien actúa como un antioxidante que atrapa radicales para eliminar los ROS lipídicos. Como resultado, la inactivación de DHODH puede inducir ferroptosis en las células hepáticas. Brequinar, un inhibidor de DHODH, es prometedor para la supresión o incluso para el tratamiento de la fibrosis hepática.[81] Hoy en día, la idea de la terapia inductora de ferroptosis, se ha vuelto consistente en el campo del tratamiento de la fibrosis hepática. Sin embargo, la relación entre la ferroptosis y la fibrogénesis hepática aún se desconoce, por lo que es de gran importancia teórica y valor práctico explorar el mecanismo de la ferroptosis y su papel en la fibrogénesis hepática.

Autofagia.

La autofagia es el secuestro de material citoplasmático dentro de autofagosomas de doble membrana para su degradación masiva. Finalmente, la membrana interna y su contenido son degradados por hidrolasas lisosomales ácidas. Así, la maquinaria autofágica es responsable del mantenimiento de la homeostasis celular y permite a las células degradar orgánulos dañados, como las mitocondrias no funcionales, lo cual facilita la supervivencia celular.[82-84] Diversos estudios han demostrado que la autofagia es esencial para el mantenimiento de la β-oxidación para proporcionar energía a las HSC[85] y la inhibición de la autofagia puede retardar el desarrollo de la fibrosis hepática.[86-87] Se ha reportado que la autofagia en las HSC podría regular la activación celular a través de factores inducibles por hipoxia, lo que mejora la proliferación celular, y que esta podría promover la producción de colágeno I, a través de la vía de señalización TGFβ1/Smad.[88] Por otro lado, también se ha descrito que, la autofagia agravaba la fibrosis hepática al degradar las gotitas de lípidos en las HSC con el fin de proporcionar energía para la activación de las HSC. Por el contrario, la inhibición de la autofagia podría disminuir la proliferación de las HSC y promover la apoptosis de las HSC.[89] Por lo tanto, conocer los mecanismos que regulan la autofagia de las HSC puede considerarse como un nuevo enfoque para el tratamiento de la fibrosis hepática.

Las células asesinas naturales (NK)

Las células asesinas naturales (NK) tienen un papel vital en la inducción de la apoptosis de las HSC y en la limitación del grado de fibrosis.[90] La simple observación de que las células NK son abundantes y constituyen de 30 a 50% de los linfocitos hepáticos en ratas y seres humanos y ~10% en ratones sugiere un papel importante a nivel hepático. Es bien sabido que las células NK del hígado expresan niveles más altos de TRAIL y perforina/granzima y son más citotóxicas que las células NK de otros órganos, limitan la metástasis tumoral y las infecciones virales por su actividad citotóxica.[91-92] Un papel directo de la activación de las células NK que limita la fibrosis hepática se ha evidenciado mediante estudios de agotamiento que demostraron que, en ausencia de células NK, hay una mayor fibrosis hepática en modelos murinos. Parte de la capacidad antifibrótica de las células NK está mediada por la destrucción directa de las HSC y por la producción de interferón gamma, lo que resulta en la activación de las vías JAK-STAT.[93-94]

Inhibidores tisulares de metaloproteinasas

Las metaloproteinasas de matriz (MMP), son capaces de degradar una variedad de componentes de la MEC. El estudio de hígados fibróticos humanos y de animales experimentales demostró un aumento de MMP con un amplio espectro de actividad, incluso en el hígado fibrótico persiste la capacidad de degradación de la MEC.[95-97] Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), son potentes inhibidores de la actividad de MMP *in vivo*. Los miofibroblastos hepáticos muestran una marcada regulación positiva de TIMP-1 durante la activación, que precede a la expresión de colágeno e inhibe potentemente la actividad de MMP. Se ha descrito niveles elevados de TIMP-1 durante la fibrosis progresiva en modelos experimentales

y en humanos.[95,98-100] Durante la resolución de la fibrosis, hay una rápida disminución en los niveles de TIMP lo que resulta en una mayor actividad de degradación de la MEC y una degradación neta del tejido cicatricial.[100-101]

Conclusión

En la enfermedad hepática crónica que dura años o décadas, la muerte celular desencadena inflamación crónica, regeneración y una acumulación progresiva de MEC, es bien sabido que estos tres procesos llevan a la muerte de los hepatocitos e impulsan la progresión de la enfermedad y el desarrollo de CHC en la EHC. La fibrosis es una característica de la lesión hepática crónica que se inicia por la muerte de los hepatocitos, que dan como resultado cuerpos apoptóticos y otros desechos celulares, que son fagocitados por las HSC, lo que resulta en su activación, proliferación, diferenciación y depósito MEC. Este efecto profibrótico se equilibra con un efecto antifibrótico de la muerte de HSC. Muchas señales de supervivencia de HSC se obtienen de la MEC, y las células inmunes, en particular las células NK proporcionan señales proapoptóticas activas. Las HSC inactivas son relativamente resistentes a las señales apoptóticas, pero se vuelven sensibles después de la activación. Además de los tipos de muerte celular descritos previamente, se han propuesto otros, como la muerte celular después de una mitosis desregulada, la excitotoxicidad de células neuronales inducida por aminoácidos excitadores, la paraptosis que se desencadena por la expresión del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina, pero no puede prevenirse con inhibidores de caspasa y la pironecrosis que, a diferencia de la piroptosis, es independiente de la caspasa-1. Estos podrían brindarnos nuevas oportunidades para modificar terapéuticamente el curso de la EHC, ya sea al interferir directamente con los mediadores que regulan cada forma de muerte celular o que promueven respuestas a tipos específicos de muerte celular.

Referencias

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019;70(1):151–71.
2. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(8):547–8.
3. Mahady SE, George J. Predicting the future burden of NAFLD and NASH. J Hepatol. 2018;69(4):774–5.
4. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. Hepatol Int. 2018;12(S1):34–43.
5. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(1).
6. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. Nat Rev Immunol. 2004;4(8):583–94.
7. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(3):151–66.
8. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol. 2014;14(3):181–94.
9. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. J Hepatol. 2017;66(6):1300–12.
10. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(2):129–41.
11. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. Hepatology. 2004;39(2):273–8.
12. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(2):195–206.
13. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. Comprehensive Physiology. Wiley; 2013. p. 1473–92.
14. Novo E, Cannito S, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. Arch Biochem Biophys. 2014;548:20–37.
15. Parola M, Marra F, Pinzani M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: Emerging concepts in a rapidly moving scenario. Mol Aspects Med. 2008;29(1–2):58–66.
16. Thoen LFR, Guimarães EL, van Grunsven LA. Autophagy: a new player in hepatic stellate cell activation. Autophagy. 2012;8(1):126–8.
17. Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;300(5):G709-15.
18. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. Nat Commun. 2013;4(1):2823.
19. Wells RG, Schwabe RF. Origin and function of myofibroblasts in the liver. Semin Liver Dis. 2015;35(2):97–106.
20. Dufour J-F, Clavien P-A, editores. Signaling pathways in liver diseases: Third edition. Nashville, TN, Estados Unidos de América: John Wiley & Sons; 2015.
21. Vogel V. Unraveling the mechanobiology of extracellular matrix. Annu Rev Physiol. 2018;80(1):353–87.
22. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science. 2009;326(5957):1216–9.
23. Filliol A, Schwabe RF. Contributions of fibroblasts, extracellular matrix, stiffness, and mechanosensing to hepatocarcinogenesis. Semin Liver Dis. 2019;39(3):315–33.
24. Massey VL, Dolin CE, Poole LG, Hudson SV, Siow DL, Brock GN, et al. The hepatic "matrisome" responds dynamically to injury: Characterization of transitional changes to the extracellular matrix in mice: Massey, Dolin, et al. Hepatology. 2017;65(3):969–82.
25. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(7):397–411.
26. Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, et al. Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. Nat Med. 2013;19(12):1617–24.
27. Yu H-X, Yao Y, Bu F-T, Chen Y, Wu Y-T, Yang Y, et al. Blockade of YAP alleviates hepatic fibrosis through accelerating apoptosis and reversion of activated hepatic stellate cells. Mol Immunol. 2019;107:29–40.
28. Hart KM, Fabre T, Sciurba JC, Gieseck RL III, Borthwick LA, Vannella KM, et al. Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF-β. Sci Transl Med. 2017;9(396):eaal3694.

29. Mannaerts I, Leite SB, Verhulst S, Claerhout S, Eysackers N, Thoen LFR, et al. The Hippo pathway effector YAP controls mouse hepatic stellate cell activation. J Hepatol. 2015;63(3):679–88.
30. Martin K, Pritchett J, Llewellyn J, Mullan AF, Athwal VS, Dobie R, et al. PAK proteins and YAP-1 signalling downstream of integrin beta-1 in myofibroblasts promote liver fibrosis. Nat Commun. 2016;7:12502.
31. Mihm S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): Molecular triggers for sterile inflammation in the liver. Int J Mol Sci. 2018;19(10).
32. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. Nature. 2002;418(6894):191–5.
33. Gardella S, Andrei C, Ferrera D, Lotti LV, Torrisi MR, Bianchi ME, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. EMBO Rep. 2002;3(10):995–1001.
34. Tian J, Avalos AM, Mao S-Y, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. Nat Immunol. 2007;8(5):487–96.
35. Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. J Exp Med. 2005;201(7):1135–43.
36. Li J, Wang F-P, She W-M, Yang C-Q, Li L, Tu C-T, et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2014;21(2):129–40.
37. Li J, Zeng C, Zheng B, Liu C, Tang M, Jiang Y, et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: a new pathway in liver fibrosis. Clin Sci (Lond). 2018;132(15):1645–67.
38. Huebener P, Pradere J-P, Hernandez C, Gwak G-Y, Caviglia JM, Mu X, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. J Clin Invest. 2015;125(2):539–50.
39. Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, Taniai M, Sebo TJ, Gores GJ. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. Gastroenterology. 2002;123(4):1323–30.
40. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2003;125(2):437–43.
41. Zhan S-S, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosisin vivo. Hepatology. 2006;43(3):435–43.
42. Canbay A. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. Hepatology. 2003;38(5):1188–98.
43. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2018;155(2):282-302.e8.
44. Chiappini F, Coilly A, Kadar H, Gual P, Tran A, Desterke C, et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. Sci Rep. 2017;7(1):46658.
45. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - lipotoxic inducers of metabolic disorders. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(10):538–50.
46. Cazanave SC, Mott JL, Bronk SF, Werneburg NW, Fingas CD, Meng XW, et al. Death receptor 5 signaling promotes hepatocyte lipoapoptosis. J Biol Chem. 2011;286(45):39336–48.
47. Cazanave SC, Wang X, Zhou H, Rahmani M, Grant S, Durrant DE, et al. Degradation of Keap1 activates BH3-only proteins Bim and PUMA during hepatocyte lipoapoptosis. Cell Death Differ. 2014;21(8):1303–12.
48. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(11):3015–25.
49. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. Cell. 2017;171(2):273–85.
50. Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis. Curr Biol. 2016;26(13):R568–72.
51. Linkermann A, Green DR. Necroptosis. N Engl J Med. 2014;370(5):455–65.
52. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. Am J Pathol. 1995;146(1):3–15.
53. Van Cruchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. Anat Histol Embryol. 2002;31(4):214–23.
54. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S31-44.
55. Davidovich P, Kearney CJ, Martin SJ. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis. Biol Chem. 2014;395(10):1163–71.
56. Cienfuegos-Pecina E, Moreno-Peña DP, Torres-González L, Rodríguez-Rodríguez DR, Garza-Villarreal D, Mendoza-Hernández OH, et al. Treatment with sodium (S)-2-hydroxyglutarate prevents liver injury in an ischemia-reperfusion model in female Wistar rats. PeerJ. 2021;9(e12426):e12426.
57. Rodríguez-Rodríguez DR, Lozano-Sepulveda SA, Delgado-Montemayor C, Waksman N, Cordero-Perez P, Rivas-Estilla AM. Turnera diffusa extract attenuates profibrotic, extracellular matrix and mitochondrial markers in activated human hepatic stellate cells (HSC). Ann Hepatol. 2021;22(100281):100281.
58. De Luna-Saldivar MM, Marino-Martinez IA, Franco-Molina MA, Rivera-Morales LG, Alarcón-Galván G, Cordero-Pérez P, et al. Advantages of adipose tissue stem cells over CD34+ mobilization to decrease hepatic fibrosis in Wistar rats. Ann Hepatol. 2019;18(4):620–6.
59. Man SM, Karki R, Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. Immunol Rev. 2017;277(1):61–75.
60. Wree A, Mehal WZ, Feldstein AE. Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2016;36(1):27–36.
61. Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(3):143–57.
62. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. Trends Biochem Sci. 2017;42(4):245–54.
63. He W-T, Wan H, Hu L, Chen P, Wang X, Huang Z, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1β secretion. Cell Res. 2015;25(12):1285–98.
64. Wree A, McGeough MD, Inzaugarat ME, Eguchi A, Schuster S, Johnson CD, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in mice: Wree, McGeough, et al. Hepatology. 2018;67(2):736–49.
65. Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, van Rooyen DM et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. Journal of hepatology 2017;66(5):1037–46.
66. Gaul S, Leszczynska A, Alegre F, Kaufmann B, Johnson CD, Adams LA, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis. J Hepatol. 2021;74(1):156–67.
67. Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. Nat Immunol. 2000;1(6):489–95.
68. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005;1(2):112–9.
69. Zhang D-W, Shao J, Lin J, Zhang N, Lu B-J, Lin S-C, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. Science. 2009;325(5938):332–6.
70. He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. 2009;137(6):1100–11.
71. Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. Cell. 2012;148(1–2):213–27.
72. Gong Y-N, Guy C, Crawford JC, Green DR. Biological events and molecular signaling following MLKL activation during necroptosis. Cell Cycle. 2017;16(19):1748–60.

73. Kang T-B, Yang S-H, Toth B, Kovalenko A, Wallach D. Caspase-8 blocks kinase RIPK3-mediated activation of the NLRP3 inflammasome. Immunity. 2013;38(1):27–40.
74. Lawlor KE, Khan N, Mildenhall A, Gerlic M, Croker BA, D'Cruz AA, et al. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL. Nat Commun. 2015;6(1):6282.
75. Moriwaki K, Bertin J, Gough PJ, Chan FK-M. A RIPK3-caspase 8 complex mediates atypical pro-IL-1β processing. J Immunol. 2015;194(4):1938–44.
76. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149(5):1060–72.
77. Zhang Z, Guo M, Shen M, Kong D, Zhang F, Shao J, et al. The BRD7-P53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells. Redox Biol. 2020;36(101619):101619.
78. Aldrovandi M, Conrad M. Ferroptosis: The good, the bad and the ugly. Cell Res. 2020;30(12):1061–2.
79. Yu Y, Jiang L, Wang H, Shen Z, Cheng Q, Zhang P, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. Blood. 2020;136(6):726–39.
80. Zhang Z, Yao Z, Wang L, Ding H, Shao J, Chen A, et al. Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells. Autophagy. 2018;14(12):2083–103.
81. Mao C, Liu X, Zhang Y, Lei G, Yan Y, Lee H, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. Nature. 2021;593(7860):586–90.
82. Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, et al. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. Autophagy. 2013;9(3):403–9.
83. Zhou J, Hu S-E, Tan S-H, Cao R, Chen Y, Xia D, et al. Andrographolide sensitizes cisplatin-induced apoptosis via suppression of autophagosome-lysosome fusion in human cancer cells. Autophagy. 2012;8(3):338–49.
84. Booth LA, Tavallai S, Hamed HA, Cruickshanks N, Dent P. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis. Cell Signal. 2014;26(3):549–55.
85. Heaton NS, Perera R, Berger KL, Khadka S, Lacount DJ, Kuhn RJ, et al. Dengue virus nonstructural protein 3 redistributes fatty acid synthase to sites of viral replication and increases cellular fatty acid synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(40):17345–50.
86. Thoen LFR, Guimarães ELM, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. J Hepatol. 2011;55(6):1353–60.
87. Zhang Z, Zhao S, Yao Z, Wang L, Shao J, Chen A, et al. Autophagy regulates turnover of lipid droplets via ROS-dependent Rab25 activation in hepatic stellate cell. Redox Biol. 2017;11:322–34.
88. Thomes PG, Trambly CS, Thiele GM, Duryee MJ, Fox HS, Haorah J, et al. Proteasome activity and autophagosome content in liver are reciprocally regulated by ethanol treatment. Biochem Biophys Res Commun. 2012;417(1):262–7.
89. Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. Gastroenterology. 2012;142(4):938–46.
90. Gao B, Radaeva S, Jeong W-I. Activation of natural killer cells inhibits liver fibrosis: a novel strategy to treat liver fibrosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2007;1(1):173–80.
91. Vermijlen D, Luo D, Froelich CJ, Medema JP, Kummer JA, Willems E, et al. Hepatic natural killer cells exclusively kill splenic/blood natural killer-resistant tumor cells by the perforin/granzyme pathway. J Leukoc Biol. 2002;72(4):668–76.
92. Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. Nat Med. 2001;7(1):94–100.
93. Laouar Y, Sutterwala FS, Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma. Nat Immunol. 2005;6(6):600–7.
94. Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, et al. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. Am J Pathol. 2000;156(4):1235–43.
95. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest. 2007;117(3):539–48.
96. Iredale J. Defining therapeutic targets for liver fibrosis: exploiting the biology of inflammation and repair. Pharmacol Res. 2008;58(2):129–36.
97. Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis. Ann Hepatol. 2009;8(4):283–91.
98. Iredale JP, Benyon RC, Arthur MJ, Ferris WF, Alcolado R, Winwood PJ, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis. Hepatology. 1996;24(1):176–84.
99. Iredale JP, Murphy G, Hembry RM, Friedman SL, Arthur MJ. Human hepatic lipocytes synthesize tissue inhibitor of metalloproteinases-1. Implications for regulation of matrix degradation in liver. J Clin Invest. 1992;90(1):282–7.
100. Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. Gastroenterology. 1996;110(3):821–31.
101. Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MDA, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. Gastroenterology. 2004;126(7):1795–808.

CAPÍTULO 6

Papel de las Células de Kupffer y los Macrófagos en la Fibrosis Hepática

Autores:
Carolina Guzmán.*, Miriam Gisela Bautista-Ubaldo.*

*Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Medicina Experimental, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Introducción

De los diversos linajes celulares que conforman al hígado, la regulación de la función inmune recae principalmente en los macrófagos residentes de este órgano, las células de Kupffer (KC). Las KC se ubican en el sinusoide hepático, lo que les brinda un lugar privilegiado para sus funciones fagocíticas; a esta estructura de la microarquitectura hepática llega de primera mano la sangre proveniente del tubo digestivo, que si bien llega rica en nutrimentos, también puede contener serias amenazas. La presencia estratégica de las KC en el sinusoide permite la identificación y fagocitosis de agentes infecciosos y sus derivados, que pueden incluir fragmentos bacterianos, toxinas, moléculas asociadas a daño o a peligro; de esta manera favoreciendo la protección, no solo del hígado, sino de todo el cuerpo. Sin embargo, la fagocitosis no es la única función de las KC dentro del parénquima del hígado, estas células desempeñan un papel en la fisiopatología de la hepatopatía crónica, en la regulación de la inflamación y en el desarrollo de la fibrosis hepática. En este capítulo se abordan y describen las funciones de las células de Kupffer, así como de otros macrófagos reclutados al hígado en el desarrollo de la fibrosis.

Primera identificación y descripción de las células de Kupffer

En 1876, el científico alemán Karl von Kupffer describió un grupo de células en el sinusoide hepático de gran tamaño y forma estrellada que se teñían con cloruro de oro, mostrando un contenido de vacuolas; para esa época, esto resultó altamente sugestivo de una gran capacidad fagocítica de eritrocitos.[1] Este tipo celular fue confirmado en otras especies y en otros tejidos por Rothe, estudiante doctoral de Kupffer.[2] Algunos años después, en 1898, Browicz describió a un grupo de células fagocíticas sinusoidales, que a diferencia de las descritas por Kupffer, eran más pequeñas.[2,3] A pesar de las evidentes diferencias morfológicas entre ambas descripciones, estas células fagocíticas fueron nombradas como células de Kupffer, con la idea de que se trataba de un solo tipo de células: las más pequeñas, células inactivas; mientras que las más grandes con vacuolas, células que ya habían fagocitado.[2] Estos fagocitos, presumiblemente, formaban parte del entonces nombrado sistema retículo endotelial, posteriormente reconceptualizado como el sistema fagocítico mononuclear. Años más tarde, fue posible evidenciar que las diferencias morfológicas no eran circunstanciales, sino que en realidad demostraban la existencia de dos tipos de células

sinusoidales distintas. Por un lado, las células fagocíticas residentes de hígado, las células de Kupffer que hoy reconocemos; y curiosamente, por el otro lado, esa primera y certera descripción realizada por Kupffer para células de gran tamaño y de forma estrellada, actualmente corresponde a las células estelares hepáticas (HSC). Más adelante se confirmó que la tinción con oro, que denotaba un importante contenido de vacuolas, en realidad tiñe los depósitos de vitamina A, característica estructural de la HSC en estado quiescente. Las HSC pasaron sin más estudio por varias décadas,[4] sin embargo, han demostrado ser células fundamentales en el desarrollo de la enfermedad hepática crónica.

Origen y descripción fenotípica de los macrófagos hepáticos

En el hígado, los macrófagos constituyen un grupo de subpoblaciones muy heterogéneo, compuesto por KC y otros macrófagos.[5] La población de KC constituye aproximadamente 30% de las células no parenquimales hepáticas. Se calcula que en el roedor, por cada 100 hepatocitos, habrá 20-40 macrófagos, es decir, KC y otros macrófagos.[6] El origen de cada una de estas poblaciones es determinante, no solo para su nomenclatura, sino incluso en sus posibles funciones. De esta manera, solo las KC se pueden considerar células hepáticas, el resto de los macrófagos son reclutados al hígado de acuerdo con las necesidades del órgano. La población de KC es de origen embrionario, provenientes del saco vitelino, derivadas de precursores eritromieloides que colonizan el hígado fetal;[7] estas células se mantienen y se autorenuevan mediante proliferación.[5,7,8] En casos patológicos, las KC, comienzan el proceso inflamatorio hepático y en consecuencia se da el reclutamiento de monocitos provenientes de la circulación, derivados de células hematopoyéticas de la médula ósea.[8,9]

La caracterización y el consecuente estudio de las KC es, hasta ahora, limitado. Si bien se han realizado esfuerzos para definir el inmunofenotipo de las KC no se ha logrado establecer un consenso respecto a los marcadores moleculares que las distinguen del resto de los macrófagos en el hígado.[10,11] Incluso en el ratón, que es una especie con una caracterización inmunofenotípica más avanzada, aún hay controversias,[11] además, las moléculas capaces de marcar a las KC en el ratón podrían no ser compartidas con el humano.[10-12] Sin embargo, se han propuesto algunas combinaciones de marcadores de superficie que se han aceptado parcialmente para caracterizar e identificar a las KC murinas y humanas de entre otros macrófagos en el hígado.[9,12]

La caracterización se puede complicar aún más si consideramos que el microambiente en que se encuentren tanto KC como macrófagos determina sus funciones, así como su polarización en los fenotipos M1 cuya función es inflamatoria, y M2 que más bien favorece funciones antiinflamatorias y de reparación tisular.[10,13] Lo cual representa la presencia de más marcadores tanto de superficie como intracelulares. Los marcadores inmunofenotípicos más frecuentemente utilizados para identificar KC, así como a otros macrófagos en el hígado, se muestran en la **TABLA 1**.

Funciones fisiológicas de las KC

Anatómicamente, las KC se ubican en un lugar privilegiado para realizar sus funciones, siendo la principal, el mantenimiento de la homeostasis inmunológica en el hígado. Por una parte, su presencia en áreas portales del sinusoide hepático, y en proximidad con las fenestraciones del mismo, les da acceso a los hepatocitos, a las HSC y además les permite ser las primeras en posibilidad de detectar y fagocitar fragmentos bacterianos, endotoxinas, complejos inmunes, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a daño (DAMPs), complejos de fibrina, así como regular la respuesta inmune y la inflamación [14]. De esta manera, las KC, así como otros macrófagos reclutados al hígado, favorecen la eliminación de patógenos o sus antígenos, la modulación inmunológica, el mantenimiento de la homeostasis inmunológica, y la fagocitosis de debris celular.[11]

En conjunto con las células endoteliales del sinusoide (LSEC) y los hepatocitos, las KC se encargan de mantener la homeostasis del hierro.[15,16] Otro metabolito controlado por KC es la bilirrubina.[17] En cuanto al colesterol, las KC remueven de la circulación las lipoproteínas de baja densidad oxidadas[18] gracias a sus receptores CD36, SR-A1, TIM4 y AXL.[9] El colesterol por sí mismo ha mostrado inducir daño hepático, en modelos murinos, las KC forman estructuras semejantes a coronas alrededor de remanentes de gotas lipídicas provenientes de hepatocitos muertos que contenían crista-

TABLA 1. Inmunofenotipos de KC y otros macrófagos en el hígado.

Subpoblación	Especie	Inmunofenotipo	Referencias
Células de Kupffer (KC)	Ratón	CD11b^{lo}, F4/80+, CD68+, TLR4+, TLR9+, CX3CR1- CLEC4F+, TIM4+ CD64+, MerTK, CD14+	[8, 10, 11]
	Humano	CD68+, CD14+, TLR4+, CX3CR1-	[8]
Macrófagos derivados de médula ósea	Ratón	CD11b^{hi}, F4/80+, CX3CR1+ CCR2+, Ly6C^{hi}	[8, 10, 11]
	Humano	CD14+, CD16+ CD68+, MACRO+/-	[8, 10, 12]

les de colesterol.[19] El colesterol libre se acumula en macrófagos en las lesiones de células espumosas ateroscleróticas, en el hígado se ha documentado un fenómeno similar con células de apariencia espumosa. Los cristales de colesterol en las gotas lipídicas de hepatocitos HepG2 son capaces de activar macrófagos, tornándolos en células espumosas positivas para NLRP3 (inflamasoma) y caspasa 1 activada.[19]

Papel fisiopatológico de KC y macrófagos hepáticos

Reclutamiento de monocitos al hígado

En condiciones patológicas, la heterogeneidad de las subpoblaciones de células fagocíticas en el hígado es mucho más evidente. Las KC, parecen ser las primeras en reaccionar y de esta manera dirigir el inicio de la respuesta inmune y el reclutamiento de monocitos derivados de la médula ósea [8]. Las KC inician entonces la inflamación, se ha sugerido que su población es depletada temprano en la hepatopatía crónica.[10] La disminución de la población de KC se ha reportado para diferentes patologías hepáticas, incluyendo la enfermedad esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), hepatitis virales, cirrosis y hepatocarcinoma celular.[9] Sin embargo, debido a las dificultades técnicas que representa la identificación fenotípica de las KC, así como las posibles contaminaciones con otros macrófagos, estos datos deben ser tomados con cautela.[9] Por ejemplo, en la esteatohepatitis metabólica, la depleción de KC ha sido explicada mediante diferentes hipótesis que sugieren una falla en la proliferación de KC, o bien el aumento en su muerte.[20,21] La secreción de quimioatrayentes, particularmente de la quimiocina con motivo C-C ligando (CCL)2, favorece el reclutamiento de monocitos derivados de médula ósea con receptor para quimiocina con motivo C-C (CCR)2, mientras que la producción de CCL5 por parte tanto de macrófagos hepáticos como de HSC, permite el infiltrado de macrófagos vía CCR1 en macrófagos y CCR5 en HSC.[22] En modelos experimentales de esteatohepatitis metabólica, se ha observado que la inhibición tanto de CCR2 como de CCR5 es capaz de inhibir el reclutamiento de monocitos, la activación de HSC y en consecuencia el desarrollo de la fibrosis[22] (**FIGURA 1**).

Una vez reclutados al hígado, los macrófagos derivados de monocitos provenientes de la circulación también tienen participación en el desarrollo de la enfermedad, esto ha sido demostrado principalmente en modelos experimentales. La función que desempeñan dependerá de la etiología, en esteatohepatitis metabólica y hepatitis virales, los monocitos reclutados al hígado se diferencian y adquieren un fenotipo semejante a KC, algunos autores los han denominado MoKC; mientras que, en el daño agudo por paracetamol, el fenotipo no será similar a KC, es decir serán macrófagos no-KC.[23] De este modo, dependiendo del modelo y la etiología, se pueden apreciar distintas poblaciones de macrófagos, incluyendo KC. Durante el progreso de la hepatopatía crónica, los perfiles de macrófagos se van adaptando al microambiente, mientras que en las etapas tempranas de la enfermedad es más evidente un fenotipo proinflamatorio, este va cambiando progresivamente y en etapas más avanzadas se puede observar un fenotipo antiinflamatorio, en parte debido a la presencia del factor de crecimiento transformante (TGF)-β, de manera que los macrófagos pueden tener características de reparación y cicatrización.[24]

Los macrófagos hepáticos son clave en la iniciación y desarrollo del hepatocarcinoma celular, su

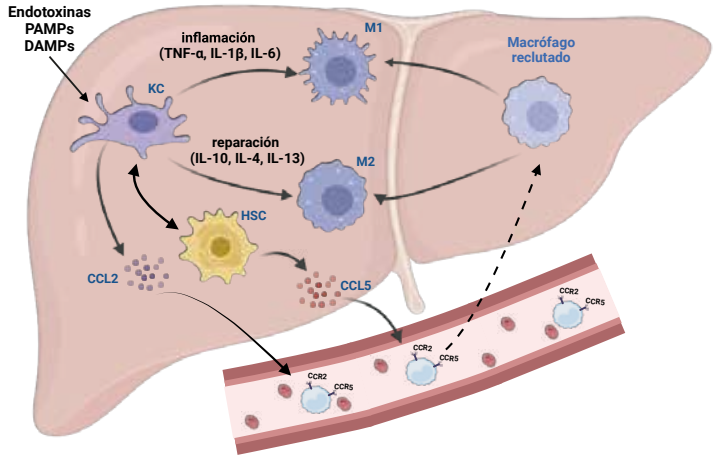


FIGURA 1. Poblaciones de macrófagos hepáticos. Las células de Kupffer (KC) son las primeras en identificar agentes potencialmente dañinos para el hígado (DAMPs, y PAMPs). En respuesta producen la quimiocina CCL2 que recluta monocitos de la circulación. Las células estelares hepáticas (HSC), también contribuyen en el reclutamiento mediante CCL5. Tanto las KC como los macrófagos reclutados incrementan la heterogeneidad de sus poblaciones por influencia del microambiente y muestran polarización hacia M1 con actividad proinflamatoria, o hacia M2 con actividad antiinflamatoria y reparadora.

activación y la posterior producción de interleucina (IL)-6 con la subsecuente activación de STAT3 se han asociado con hepatocarcinogénesis, en la cual el fenotipo proinflamatorio sería crucial.[22] Si bien pareciera contradictorio, el fenotipo antiinflamatorio de los macrófagos hepáticos también podría favorecer el desarrollo de hepatocarcinoma celular vía el microambiente.[22] Una vez que el hepatocarcinoma se ha establecido, se ha identificado una nueva población de macrófagos, los macrófagos asociados a tumor (TAM), cuyo número se incrementa favoreciendo la progresión del tumor; los TAMs comparten características fenotípicas con los macrófagos activados de manera alternativa, su expresión del ligando de muerte programada (PDL)-1 suprime a las células T específicas del tumor, aunado a esto estas células producen IL-6, así como STAT3 y CD163 soluble perpetuando el progreso tumoral.[5,22] Más aún, en humanos con hepatocarcinoma, se han descrito 3 poblaciones de TAM, donde MoKC forman parte de la población TAM-1 y otros macrófagos derivados de monocitos de TAM-2 y -3.[25]

Inflamación y fibrosis

Las KC y demás macrófagos en el hígado, tienen un papel preponderante, no solo en la regulación de la inflamación, sino también en la activación de HSC y la fibrosis. En el hígado, la inflamación es inducida por dos causas principales. En la primera, el daño hepatocelular causado por diferentes agentes etiológicos es fuente de una serie de moléculas, que incluyen DAMPs.[14] Adicionalmente, la misma inflamación favorece el desarrollo de daño hepatocelular, con lo que se amplifica el daño. La segunda causa de inflamación es la presencia de ligandos exógenos (PAMPs), por ejemplo, los provenientes de virus hepatotrópicos, así como los que provienen de la microbiota intestinal y microorganismos patógenos que infectan el intestino; en este rubro destaca la endotoxina lipopolisacárido (LPS). En ambos casos, las KC participan mediante la secreción de factores solubles, que incluyen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que, a su vez, participan en el reclutamiento de células inmunes al hígado, como se describió previamente.

Independientemente de la etiología, la enfermedad hepática presenta una respuesta común ante el estímulo crónico: la fibrosis; siendo un factor decisivo la secreción de TGF-β, con su consecuente activación de las HSC[26] (**FIGURA 2**). Esta respuesta de cicatrización ante el daño producido al hígado se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular en el parénquima hepático, con la consiguiente pérdida de la morfología normal y la formación de nódulos de regeneración en la etapa más avanzada: la cirrosis. Si bien, en la afección aguda se ha documentado inflamación y

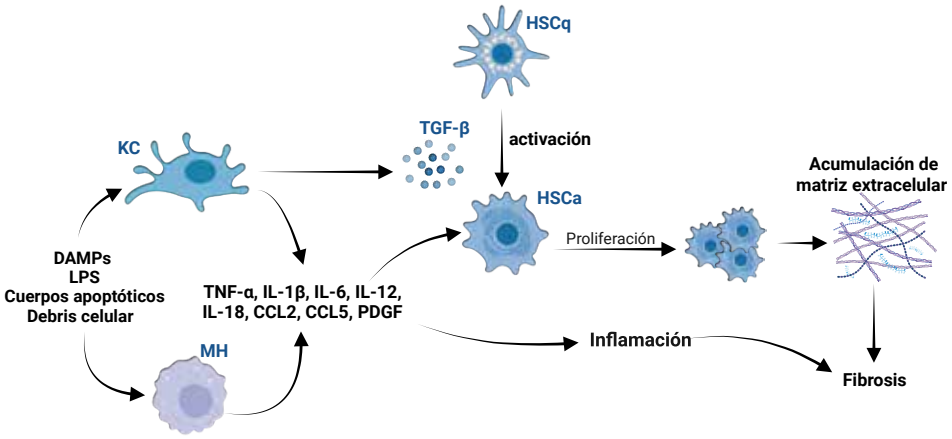


FIGURA 2. Participación de las células de Kupffer (KC) y macrófagos hepáticos (MH) en la fibrosis. Tanto las KC como los MH favorecen la inflamación y la fibrogénesis en el hígado. El principal mecanismo de inducción de fibrosis de estos macrófagos es mediado por el factor de crecimiento transformante (TGF-β), cuya acción sobre las células estelares hepáticas (HSC) favorece su activación y la subsecuente producción y acumulación de matriz extracelular.

esta puede activar HSC, la eliminación del factor etiológico previene la perpetuación de la respuesta fibrogénica, con lo cual se llega a su resolución vía la regeneración hepática. La participación de KC y otros macrófagos hepáticos en el desarrollo tanto de la inflamación como de la fibrosis hepática resulta determinante tanto en su desarrollo como en su resolución.

Por su parte, el reclutamiento de células inmunes contribuye a la inflamación en el hígado y es mediado por KC vía la interacción entre CCL2-CCR2, sin embargo, no es exclusivo para monocitos. En un modelo experimental murino de enfermedad esteatósica se documentó la producción de señales quimioatrayentes para linfocitos B y T, particularmente en respuesta al estímulo concomitante de LPS y dieta alta en grasa, lo cual no ocurre con el estímulo exclusivo de LPS.[27] Otras células inmunes que se reclutan al hígado incluyen NK (asesinas naturales), células dendríticas polimorfonucleares.[28]

Con lo anterior, en el hígado se establece un microambiente que favorece la activación de macrófagos. En general, se reconocen dos patrones principales de activación para los macrófagos, incluidas las KC: la activación clásica, y la alternativa. Los macrófagos clásicamente activados (también denominados M1) tienen actividad proinflamatoria, los principales estímulos que determinan este tipo de activación son el LPS y el interferón (IFN)-γ, así como la transducción de señales derivada de la interacción de estas moléculas con sus respectivos receptores.[11] En contraste, la activación alternativa (M2) es guiada por IL-4, IL-10 e IL-13 y se caracteriza por generar macrófagos antiinflamatorios, con alta capacidad fagocítica, alta expresión de arginasa-1, receptor de manosa, IL-10 y TGF-β, además de tener actividad inmunoreguladora y de remodelación del tejido.[11,13,29] Si bien, se ha considerado que los monocitos derivados de médula ósea que son reclutados al hígado tienen perfil proinflamatorio, estos pueden modificar su activación dependiendo de su interacción con el microambiente.[30] La influencia del microambiente se hace evidente en modelos murinos, donde se ha documentado una tendencia genética debida a la cepa y al sexo, para desplegar un tipo de activación de manera preferente, ya sea hacia un tipo de respuesta inmune celular (Th1) o humoral (Th2). La cepa C57BL/6 tiende a establecer respuesta a Th1, con polarización de macrófagos M1, en contraste, en la cepa Balb/c la respuesta tiende a la polarización M2. De este modo, en el modelo experimental murino de enfermedad esteatósica inducida por dieta deficiente en metionina y colina, se puede observar que en la cepa C57BL/6, la enfermedad tiende a la esteatosis y la inflamación.[31]

Las KC también se pueden activar por la presencia de cuerpos apoptóticos, debris celular, activación de receptores tipo Toll (TLR),[24] de los cua-

les se reconoce a TLR-4, el receptor LPS, TLR-2, receptor de peptidoglicano y a TLR-9, receptor de fragmentos CpG de DNA bacteriano, como los más frecuentemente involucrados en las hepatopatías.[32,33] La activación de los receptores TLR en KC se traduce en la producción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, el estímulo con LPS induce la secreción de factor de necrosis tumoral (TNF)-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, así como quimiocinas destacando CCL-2.[34] De manera importante, las KC son las principales responsables de la activación del receptor TLR-4 después del estímulo con LPS; se ha evidenciado que la eliminación de las KC se traduce en menor expresión y activación de este receptor. Así mismo, aún con la presencia de altas cantidades de endotoxina, la depleción de KC limita la esteatosis, la necroinflamación y la expresión hepática de TNF-α y TGF-β, y la fibrosis.[35] Adicionalmente, TLR-9 también parece tener un papel en MASLD, vía la activación de macrófagos inducida por traslocación bacteriana desde el intestino.[33]

Otros estímulos participan en la activación de KC. En la enfermedad esteatósica, se han identificado macrófagos cargados con grasa, lo cual sugiere la fagocitosis de cuerpos apoptóticos de hepatocitos esteatósicos.[27] Mientras más severa es la enfermedad, este hallazgo se hace más frecuente. Los radicales libres son otra posible fuente de activación de macrófagos durante la hepatopatía crónica,[36,37] esto ha sido documentado en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.[38]

Durante la fibrosis, diferentes vías de señalización en KC y macrófagos les pueden permitir una interacción con HSC, la más evidente, vía la secreción de TGF-β.[24,39] En este caso, la quimiocina CXCL6 actúa como estimulante de KC, induciendo la secreción de TGF-β,[40] el cual es conocido por ser el principal factor soluble encargado de la activación de las HSC, y en consecuencia de su actividad fibrogénica.[22,26] Así mismo, es importante subrayar que esta citocina, vía activación de Smad2/3, tiene un fuerte papel en definir la polarización de los macrófagos en el hígado hacia fenotipo M2, al tiempo que inhibe la polarización hacia M1.[13] Sin embargo, se han documentado otras vías de señalización con efectos, no solo en la polarización de los macrófagos en el hígado, sino también regulando el avance y la reversión de la fibrosis hepática. Entre estas vías, se ha identificado la participación de Notch en modelos experimentales, esta vía se ha implicado en la activación de HSC, mientras que su inhibición reduce M1 y promueve M2, al tiempo que reduce la activación de HSC y fibroblastos.[13]

IL-17 activa a las KC incrementado su secreción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1β y TGF-β.[41,42] Además de TGF-β, otras citocinas y quimiocinas secretadas por KC y macrófagos inducen la activación de HSC, y regulan el avance de la fibrosis, incluyendo CCL2, CCL5 y Galectina-3, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), etc.[10] CCL2, producida por macrófagos, y cuyo receptor es CCR2, además de participar en el reclutamiento de monocitos al hígado, favorece la perpetuación de la fibrosis mediante la expresión del inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP)-2 en HSC.

Por otra parte, el agente etiológico también ejerce un importante papel en la generación del microambiente que define la polarización de macrófagos. En hepatitis virales, (infección por virus B (VHB) y virus C (VHC)) se han descrito hallazgos interesantes respecto a la influencia de las proteínas virales y la infección en macrófagos. La infección con VHB incrementa la expresión de marcadores antiinflamatorios en macrófagos de pacientes respecto a controles sin infección.[43] Así mismo, el estímulo de monocitos de sangre periférica con proteínas virales induce la disminución de secreción de citocinas proinflamatorias por macrófagos M1, mientras que los M2 incrementan su producción de IL-10; a pesar de que la respuesta M1 favorecería la eliminación del virus.[43] En VHB, este efecto podría ser regulado por la activación de linfocitos T reguladores, los cuales favorecen la secreción tanto de IL-10 como de TGF-β[44] y, en consecuencia, favoreciendo la polarización hacia M2, y a su vez sus funciones reparadoras y fibrogénicas sobre las inflamatorias. En el caso de la infección por VHC, se ha documentado que la proteína estructural E2 induce la secreción de IL-10, activa STAT3 y favorece la polarización a M2.[45]

En la enfermedad hepática por consumo de alcohol, se ha documentado tanto la polarización hacia M1 como a M2, dependiendo del microambiente una podría predominar. Por un lado, el alcohol, sus metabolitos, la presencia de LPS derivada del aumento en la permeabilidad intestinal inherente al consumo excesivo de alcohol y el estrés oxidativo, favorecen la polarización hacia M1. Por otra parte,

la inhibición de M2, se traduce en disminución de TGF-β y de la actividad fibrogénica con lo cual se demuestra tanto la presencia como la actividad de M2. Así mismo, la producción de IL-6 por parte de M2 favorece la senescencia de hepatocitos y su resistencia a la apoptosis[13] lo que a su vez se traduce en un aumento de la fibrosis. Esta aparente contraposición en la polarización de macrófagos en la enfermedad hepática por consumo de alcohol más bien enfatiza la enorme heterogeneidad de los macrófagos en el hígado.

El curso de la enfermedad hepática también se ve influenciado por eventos en tejidos extrahepáticos. Una etiología dónde esto es muy evidente es la metabólica, donde el tejido adiposo contribuye con la fisiopatología de la enfermedad. La participación del tejido adiposo se manifiesta con la secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF-α e IL-6, implicados en la inflamación sistémica de bajo grado presente en la obesidad, que a su vez favorece la resistencia a la insulina;[46] en consecuencia, la lipólisis se manifiesta con el aumento de los ácidos grasos libres circulantes que incrementan la esteatosis, y a nivel hepático, los macrófagos y KC también pueden contribuir a la resistencia a la insulina favoreciendo MASLD.[46] Entre las adipocinas, la leptina favorece la producción de TNF-α, inducida por LPS en KC de ratón alimentado con dieta alta en grasa; la leptina es además un reconocido factor profibrogénico que favorece la secreción de TGF-β y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) en KC, por lo tanto, fomenta la activación de HSC.[26,34] IL-1β también es producida por KC; en ratón, esta citocina se ha asociado con disminución en la expresión del receptor activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR)-α así como con el incremento de la esteatosis hepática, y la activación del factor nuclear (NF)-kB.[47] Así mismo, se han reportado diferentes patrones de secreción de citocinas y quimiocinas las cuales varían de acuerdo con la etiología, e incluso según la gravedad de la enfermedad, como se ha descrito para la enfermedad hepática por consumo de alcohol.[48]

Otro tejido extrahepático con gran relevancia en la hepatopatía es el intestino, el incremento en la permeabilidad favorece la traslocación bacteriana a la circulación portal, incrementando la activación de TLR-4 tanto en KC y en macrófagos como en HSC, cabe mencionar que este mecanismo es compartido tanto en la etiología metabólica como en la alcohólica.[22] En ambos casos, estos tejidos podrían tener influencia en el desarrollo de inflamación y el progreso de la enfermedad.

Además de lo anterior, diferentes moléculas y células tienen influencia en los eventos descritos hasta ahora; los mismos componentes de la matriz extracelular tienen impacto en los macrófagos hepáticos. Las colágenas fibrilares tipo I y III, las cuales forman parte de las fibras cicatrizales de la fibrosis, así como su alta densidad, podrían afectar la capacidad de estos macrófagos para reclutamiento de células T citotóxicas.[22]

Los macrófagos infiltrados también pueden favorecer la reversión de la fibrosis mediante la expresión de moléculas antifibróticas como la metaloproteinasa de matriz (MMP12) y colagenasa (MMP13).[10,22] En modelos experimentales se ha observado que KC activadas son capaces de inducir la apoptosis de HSC activadas, vía caspasa 9,[49] también se ha documentado que macrófagos M1 tienen la capacidad de activar células NK, las cuales también pueden inducir apoptosis en HSC.[10] Por su parte, las HSC secretan CXCL3 activando a su receptor CXCR3 en la membrana de KC, con lo cual inhiben sus propiedades proinflamatorias, y en consecuencia reduciendo la fibrosis en el hígado.[50]

Conclusiones

La diversidad de macrófagos en el hígado, incluyendo KC es amplia, y su heterogeneidad se hace particularmente evidente durante la enfermedad crónica. La correcta identificación de las poblaciones de macrófagos en el hígado permitiría entender mejor sus funciones y los mecanismos por los que regulan la fibrogénesis hepática, incluso podría representar oportunidades terapéuticas. Es así que el papel las KC, en su calidad de macrófagos residentes del hígado, es crucial para el inicio de la respuesta ante agentes etiológicos; para dirigir la inflamación, ya sea por la secreción de citocinas y quimiocinas, o bien por el reclutamiento de monocitos derivados de la médula ósea y otras células inmunes; y finalmente, para iniciar la fibrogénesis vía la secreción de TGF-β y la consecuente activación de HSC.

Referencias

1. Kupffer, C., *Ueber Sternzellen der Leber.* Archiv f mikrosk Anat, 1876. **12**: p. 353-358.
2. Wake, K., *Karl Wilhelm Kupffer And His Contributions To Modern Hepatology.* Comp Hepatol, 2004. **3 Suppl 1**(Suppl 1): p. S2.
3. Browicz, T., *Ueber intravasculäre Zellen in den Blutcapillaren der Leberacini.* Archiv f mikrosk Anat, 1899. **55**: p. 420-426.
4. Wake, K., *"Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A.* Am J Anat, 1971. **132**(4): p. 429-62.
5. Kazankov, K., et al., *The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(3): p. 145-159.
6. Lopez, B.G., et al., *Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice.* Comp Hepatol, 2011. **10**(1): p. 2.
7. Gomez Perdiguero, E., et al., *Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors.* Nature, 2015. **518**(7540): p. 547-51.
8. Krenkel, O. and F. Tacke, *Liver macrophages in tissue homeostasis and disease.* Nat Rev Immunol, 2017. **17**(5): p. 306-321.
9. Guilliams, M. and C.L. Scott, *Liver macrophages in health and disease.* Immunity, 2022. **55**(9): p. 1515-1529.
10. Wang, Z., et al., *Macrophage in liver Fibrosis: Identities and mechanisms.* Int Immunopharmacol, 2023. **120**: p. 110357.
11. Dou, L., et al., *Macrophage Phenotype and Function in Liver Disorder.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 3112.
12. MacParland, S.A., et al., *Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations.* Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 4383.
13. Wang, C., et al., *Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 803037.
14. Davies, L.C., et al., *Tissue-resident macrophages.* Nat Immunol, 2013. **14**(10): p. 986-95.
15. Gammella, E., et al., *Macrophages: central regulators of iron balance.* Metallomics, 2014. **6**(8): p. 1336-45.
16. Sukhbaatar, N. and T. Weichhart, *Iron Regulation: Macrophages in Control.* Pharmaceuticals (Basel), 2018. **11**(4).
17. Naito, M., et al., *Differentiation and function of Kupffer cells.* Med Electron Microsc, 2004. **37**(1): p. 16-28.
18. Wang, Y., et al., *Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells.* Hepatology, 2015. **62**(6): p. 1710-22.
19. Ioannou, G.N., et al., *Cholesterol crystallization within hepatocyte lipid droplets and its role in murine NASH.* J Lipid Res, 2017. **58**(6): p. 1067-1079.
20. Daemen, S., et al., *Dynamic Shifts in the Composition of Resident and Recruited Macrophages Influence Tissue Remodeling in NASH.* Cell Rep, 2021. **34**(2): p. 108626.
21. Remmerie, A., et al., *Osteopontin Expression Identifies a Subset of Recruited Macrophages Distinct from Kupffer Cells in the Fatty Liver.* Immunity, 2020. **53**(3): p. 641-657 e14.
22. Matsuda, M. and E. Seki, *Hepatic Stellate Cell-Macrophage Crosstalk in Liver Fibrosis and Carcinogenesis.* Semin Liver Dis, 2020. **40**(3): p. 307-320.
23. Ben-Moshe, S., et al., *The spatiotemporal program of zonal liver regeneration following acute injury.* Cell Stem Cell, 2022. **29**(6): p. 973-989 e10.
24. Roehlen, N., E. Crouchet, and T.F. Baumert, *Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives.* Cells, 2020. **9**(4).
25. Sharma, A., et al., *Onco-fetal Reprogramming of Endothelial Cells Drives Immunosuppressive Macrophages in Hepatocellular Carcinoma.* Cell, 2020. **183**(2): p. 377-394 e21.
26. Dewidar, B., et al., *TGF-beta in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019.* Cells, 2019. **8**(11).
27. Leroux, A., et al., *Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis.* J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 141-9.
28. Hammerich, L. and F. Tacke, *Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023. **20**(10): p. 633-646.
29. Lopez-Navarrete, G., et al., *Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation.* Int J Biol Sci, 2011. **7**(9): p. 1273-86.
30. Roohani, S. and F. Tacke, *Liver Injury and the Macrophage Issue: Molecular and Mechanistic Facts and Their Clinical Relevance.* Int J Mol Sci, 2021. **22**(14).
31. Maina, V., et al., *Bias in macrophage activation pattern influences non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice.* Clin Sci (Lond), 2012. **122**(11): p. 545-53.
32. Broering, R., M. Lu, and J.F. Schlaak, *Role of Toll-like receptors in liver health and disease.* Clin Sci (Lond), 2011. **121**(10): p. 415-26.
33. Miura, K., M. Ishioka, and K. Iijima, *The Roles of the Gut Microbiota and Toll-like Receptors in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* J Obes Metab Syndr, 2017. **26**(2): p. 86-96.
34. Koyama, Y. and D.A. Brenner, *Liver inflammation and fibrosis.* J Clin Invest, 2017. **127**(1): p. 55-64.
35. Rivera, C.A., et al., *Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis.* J Hepatol, 2007. **47**(4): p. 571-9.
36. Ceni, E., T. Mello, and A. Galli, *Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(47): p. 17756-72.
37. Kim, S.Y., et al., *Pro-inflammatory hepatic macrophages generate ROS through NADPH oxidase 2 via endocytosis of monomeric TLR4-MD2 complex.* Nat Commun, 2017. **8**(1): p. 2247.
38. Di Naso, F.C., et al., *Obesity depresses the anti-inflammatory HSP70 pathway, contributing to NAFLD progression.* Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(1): p. 120-9.
39. 39. Pradere, J.P., et al., *Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice.* Hepatology, 2013. **58**(4): p. 1461-73.
40. Cai, X., et al., *CXCL6-EGFR-induced Kupffer cells secrete TGF-beta1 promoting hepatic stellate cell activation via the SMAD2/BRD4/C-MYC/EZH2 pathway in liver fibrosis.* J Cell Mol Med, 2018. **22**(10): p. 5050-5061.
41. An, S.Y., A.D. Petrescu, and S. DeMorrow, *Targeting Certain Interleukins as Novel Treatment Options for Liver Fibrosis.* Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 645703.
42. Meng, F., et al., *Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice.* Gastroenterology, 2012. **143**(3): p. 765-776 e3.
43. Faure-Dupuy, S., et al., *Hepatitis B virus-induced modulation of liver macrophage function promotes hepatocyte infection.* J Hepatol, 2019. **71**(6): p. 1086-1098.
44. Xiang, X., et al., *Hepatitis B Virus Infection Promotes M2 Polarization of Macrophages by Upregulating the Expression of B7x In Vivo and In Vitro.* Viral Immunol, 2022. **35**(9): p. 597-608.
45. Kwon, Y.C., et al., *Hepatitis C Virus E2 Envelope Glycoprotein Induces an Immunoregulatory Phenotype in Macrophages.* Hepatology, 2019. **69**(5): p. 1873-1884.
46. Akash, M.S.H., K. Rehman, and A. Liaqat, *Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus.* J Cell Biochem, 2018. **119**(1): p. 105-110.
47. Stienstra, R., et al., *Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity.* Hepatology, 2010. **51**(2): p. 511-22.
48. Martinez-Castillo, M., et al., *Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption and alcoholic liver disease.* Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 2023. **88**(2): p. 136-154.
49. Fischer, R., et al., *Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells.* Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 845-61.
50. Aoyama, T., et al., *CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents carbon tetrachloride-induced liver inflammation and fibrosis in mice.* Hepatology, 2010. **52**(4): p. 1390-400.

CAPÍTULO 7

Mecanismos de Activación de las HSC Hepáticas

Autor:
Scott L. Friedman, MD.*

*Division of Liver Diseases. Icahn School of Medicine at Mount Sinai.

Las células estrelladas hepáticas (HSCs) están reconocidas como la principal fuente de células fibrogénicas del hígado durante la lesión hepáticas aguda y crónica. A pesar de cuatro décadas de estudios intensivos que han establecido un amplio conocimiento de las características y funciones de las HSCs, este tipo de células sigue aportando nuevos conocimientos que amplían enormemente nuestra comprensión de la patogénesis de la fibrosis. El paradigma de la activación de las HSCs hepáticas, que se refiere a la transdiferenciación de una célula quiescente, rica en vitamina A, y no proliferativa a un miofibroblasto fibrogénico contráctil,[1] se estableció hace más de 20 años basándose en datos complementarios procedentes de cultivos celulares, modelos animales y enfermedades hepáticas humanas.[2] Este modelo sigue siendo una plantilla precisa para conceptualizar el comportamiento de las HSCs durante la lesión hepática y la fibrosis. No obstante, las nuevas tecnologías que permiten secuenciar la transcriptómica completa de células individuales han revelado un grado inesperado y matizado de heterogeneidad celular, con una distribución de funciones entre subconjuntos de HSCs que difieren según el tipo de enfermedad, la fase de la lesión y la especie. En este artículo, repaso el origen celular de las HSCs, sus similitudes con otras células fibrogénicas y las características canónicas de la activación de las HSCs. Además, destaco un ejemplo de cómo las nuevas tecnologías han descubierto un nuevo modelo de señalización de las HSCs que tiene un importante valor clínico en el desarrollo de nuevas terapias antifibróticas.

Origen de las HSCs hepáticas

Los primeros estudios para definir el origen de las HSCs hepáticas en el siglo XIX y principios del XX se basaron inicialmente en las características morfológicas de las células y su capacidad para teñirse con técnicas de plata y oro.[3,4] A mediados del siglo XX, los investigadores describieron con más detalle su localización y sus características con microscopía electrónica.[5] Debido a que estos esfuerzos se llevaron a cabo mucho antes del uso de las comunicaciones modernas, los investigadores que estudiaron ese tipo de célula les asignaron muchos nombres diferentes que se asociaron con distintas regiones del mundo. Los japoneses las denominaron células Ito, los europeos las llamaron células perisinusoidales, células parasinusoidales o células

almacenadoras de grasa, mientras que los estadounidenses las denominaron lipocitos o fibroblastos hepáticos, entre otros. En 1992, investigadores de todo el mundo que estudiaron este tipo de células acordaron estandarizar el nombre a "células estrelladas hepáticas", rindiendo homenaje al trabajo fundamental de Kupffer en el siglo XIX, quien denominó a estas células "sternzellen" (células estrelladas) por su apariencia como estrella.

Irónicamente, Kupffer también sugirió que las HSCs eran fagocíticas porque no podía distinguir las HSCs de los macrófagos. Posteriormente, patólogos, incluido Hans Popper, descubrieron que las gotitas de lípidos dentro de las HSCs contenían ésteres de retinal, y estudios posteriores establecieron que las HSCs eran el principal depósito de almacenamiento de compuestos de vitamina A en todo el cuerpo.[6-8]

A partir de la década de 1980, se utilizó la tinción de filamentos intracelulares mediante inmunohistoquímica para distinguir estas células del epitelio (es decir, hepatocitos). Específicamente, las HSCs son positivas para desmina y vimentina, filamentos intermedios que están asociados con un tipo de célula mesenquimatosa.[9] Al mismo tiempo, se identificaron varios marcadores de la cresta neural dentro de la célula, por ejemplo, receptores GFAP, nestina y neutrofinas, lo que generó cierta confusión sobre si las células derivaban de la cresta neural o del mesénquima. Sin embargo, los estudios de Asahina han establecido firmemente que las HSCs hepáticas se derivan del septum transversum mesodermo, el cual se origina del mesodermo cardíaco.[10] Las HSCs se forman a partir de células mesoteliales derivadas del septum transverso que rodean y luego se intercalan dentro de la yema epitelial hepática que se ramifica desde el intestino anterior primitivo. La expresión de los marcadores de la cresta neural en las HSCs sigue siendo desconcertante y no se comprende completamente desde la perspectiva embriológica y funcional. No obstante, las HSCs hepáticas no solo expresan marcadores neuronales, también extienden largos procesos dendríticos al pie de las células neuronales, cuyas morfologías se parecen mucho.[11]

Similitud con otras células fibrogénicas

Su localización en el espacio subendotelial de Disse; entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal, combinada con su actividad contráctil, establece a las HSCs hepáticas como pericitos específicos del hígado, células que rodean los capilares en los tejidos. De hecho, se encuentran tipos de células similares en otros órganos que sufren fibrosis, especialmente en riñones, pulmones, piel, intestino y médula ósea. Por lo tanto, las HSCs forman parte de un grupo más amplio de células mesenquimales que tienen una extensa gama de similitudes, pero también de heterogeneidad y características específicas de tejido. Así, un estudio reciente en el que se ha utilizado secuenciación de última generación ha definido un espectro extremadamente amplio de fenotipos mesenquimales/fibroblásticos en función de sus patrones de expresión genética.[12]

Heterogeneidad de HSC

Los análisis unicelulares han revelado una heterogeneidad celular significativa entre las subpoblaciones de HSC, tanto en modelos humanos y animales de enfermedad hepática crónica. A pesar de la identificación de muchos subconjuntos de HSC tanto en hígados normales como lesionados, no todos estos subconjuntos tienen funciones definidas que los distingan de otros subtipos. No obstante, estos métodos demuestran la transición de las HSC de pericitos quiescentes a fenotipos de miofibroblastos activados (**FIGURA 1**).[13-16]

Las HSC activadas exhiben subpoblaciones distintivas, que incluyen miofibroblastos proliferativos (pHSC), inflamatorios (iHSC), activados/vasculares intermedios (vHSC), contráctiles/migratorios (cmHSC) y fibrogénicos (myHSC).[17,18] Durante la regresión de la fibrosis hepática en varios modelos, también se ha identificado una subpoblación de HSC desactivadas o inactivadas (dHSC).[19-22] Esta subpoblación expresa un patrón intermediario de ARNm entre las HSCs quiescentes y activadas.

La activación de las HSC está impulsada por la inducción de varios activadores transcripcionales, pero también hay grupos separados de factores de transcripción que preservan la quiescencia de las HSCs, incluidos TCF 21, GATA 4 y LHX 2, entre otros.[23-25] Por lo tanto, el grado de activación en las HSCs refleja tanto la activación como la represión de las señales transcripcionales.[26,27] La heterogeneidad de las HSCs puede extenderse más allá de aquellas que se encuentran a lo largo de la transición continua desde la qiuescencia a la activación, ya que algunos subconjuntos funcionan principal-

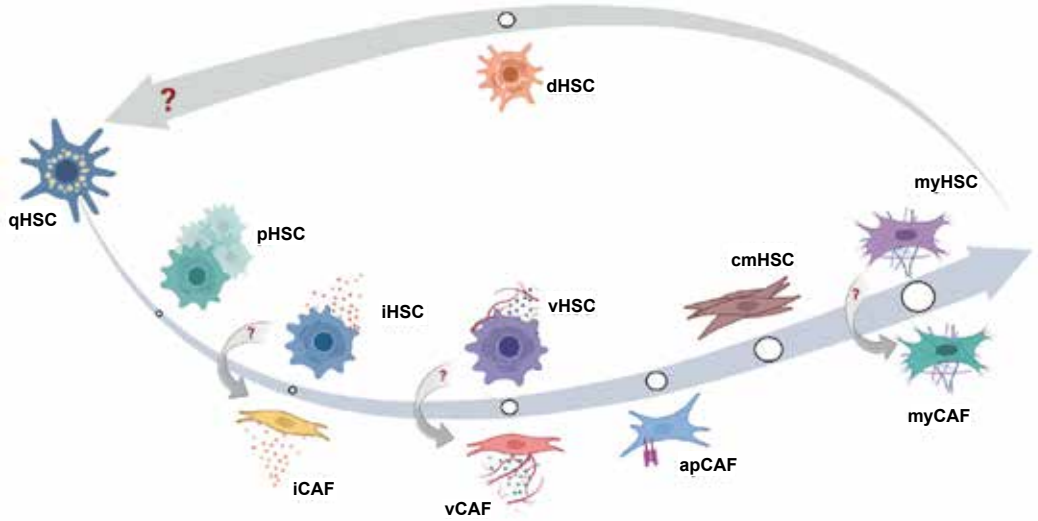


FIGURA 1. Modelo de HSC y plasticidad de fibroblastos asociada al cáncer tras la activación basado en análisis unicelulares.

Las HSCs quiescentes son la principal fuente de HSCs/miofibroblastos activados en la fibrosis y los CAFs, tanto en cáncer de hígado primario y como en el metastásico, los análisis scRNA-Seq han demostrado la transición de HSCs quiescentes a varios fenotipos de HSC y CAF activados. Además, los análisis vía simulación por computadora (in silico) describen la diferenciación transcripcional de las HSCs activadas en subtipos que incluyen proliferativas (pHSC), inflamatorias (iHSC), contráctiles y migratorias (cmHSC) y fenotipos de miofibroblastos fibrogénicos (myHSC). Otros subtipos que expresan genes de microvasculatura se representan dentro de la subpoblación de HSCs vasculares (vHSC), aunque su origen no está claro. Una subpoblación de HSC des-activadas (dHSC) aparece durante la regresión de la fibrosis hepática, caracterizada por una firma de expresión génica intermedia entre las HSCs quiescentes y activadas. Sin embargo, no se ha descrito la transdiferenciación completa de este subtipo al fenotipo quiescente. De manera similar, los CAFs muestran una transición transcripcional de un fenotipo inflamatorio (iCAF) a un fenotipo fibrogénico (myCAF), con subpoblaciones intermedias como las CAFs vasculares (vCAF) y presentadoras de antígenos (apCAF). Debido a la notable plasticidad de las HSCs y las CAF durante la fibrogénesis y la carcinogénesis hepática, sus distintas subpoblaciones muestran funciones complementarias o ambiguas en respuesta a microambientes inflamatorios y tumorales crónicos específicos. Figura reimpresa con permiso.[18]

mente para tener fenotipos inmunológicos con capacidad de presentación de antígenos, mientras que otros parecen ser quiméricos, con características duales de células endoteliales estrelladas y sinusoidales.[28]

Fases de activación de HSC

Si bien la activación de HSC es una transición continua, instruye considerar las fases clave en su transdiferenciación de una célula quiescente a una similar a miofibroblasto (**FIGURA 2**). Por lo general, las enfermedades hepáticas crónicas comienzan con una lesión de las células epiteliales, ya sean hepatocitos o colangiocitos. Estas lesiones provocan un daño y una respuesta inflamatoria que impulsa el inicio de la activación. Aunque esta revisión se centra en la activación de las HSC en el contexto de lesiones de los hepatocitos por causas virales o metabólicas, en la lesión biliar se produce una vía similar desde el daño epitelial hasta la activación de las células fibrogénicas, aunque por el reclutamiento de fibroblastos portales en lugar de HSCs convencionales.[29,30] En términos generales, las fases de activación de HSCs incluyen la iniciación y luego la perpetuación.

Iniciación

Esta fase implica cambios rápidos en la expresión del gen y el fenotipo de las HSCs, lo que permite que las células respondan a citocinas y estímulos. La estimulación paracrina de los tipos de células vecinas, incluidas las células endoteliales, células de Kupffer, monocitos, hepatocitos y plaquetas, son los impulsores extracelulares clave de la respuesta de las HSCs. La lesión temprana de las células endoteliales y las señales derivadas de subconjuntos de hepatocitos dañados[31] y las señales de peligro mitocondrial de los hepatocitos[32] contribuyen a iniciar la activación de las HSCs.[32] La infiltración y activación de leucocitos, y el daño o la muerte de los hepatocitos, provocan estímulos activadores que influyen en las HSCs.[33,34]

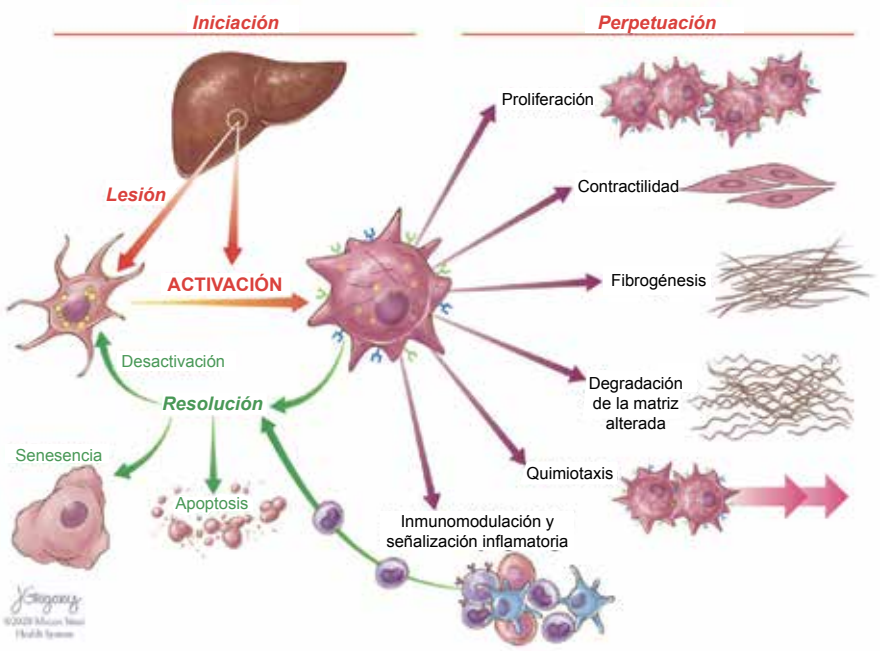


FIGURA 2. Modelo de activación de HSC.

Perpetuación

Esta fase implica mantener el fenotipo activado y generar fibrosis a través de bucles paracrinos y autocrinos. La perpetuación involucra señales clave, como las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas a través de la peroxidación lipídica, las especies reactivas de oxígeno derivadas del citocromo CYP2E1 y los NOX. Además, la señalización del receptor toll-like 4 (TLR4), iniciada por lipopolisacáridos bacterianos y ligandos endógenos, contribuye a las respuestas fibrogénicas.[35] Las infecciones virales, en particular el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B, pueden activar las HSCs a través de mecanismos directos e indirectos, lo que aumenta la complejidad de las señales que impulsan la fibrosis.[36,37] El microbioma intestinal se ha implicado cada vez más como impulsor tanto de la lesión celular como de la estimulación fibrogénica directa. Se están realizando intensos esfuerzos para encontrar tanto las bacterias como sus productos que promueven enfermedades tras su tránsito desde la pared intestinal hasta el hígado a través de la circulación portal.[38]

De manera similar, una investigación intensiva ha descubierto muchos tipos diferentes de macrófagos y linfocitos T, cada uno con funciones distintas y a veces opuestas. El uso de citometría de flujo y secuenciación unicelular ha refinado enormemente nuestro conocimiento sobre la heterogeneidad de los macrófagos.[34] Si bien los estudios en humanos aún se encuentran en una etapa temprana, la evaluación en modelos de ratón sugiere que un subconjunto de macrófagos, los llamados Ly6C^{Lo}, son especialmente importantes para la resolución de la fibrosis y la degradación de la matriz extracelular.[39]

Regulación genética e interacciones célula-célula alteradas durante la activación de HSC

La atención se ha centrado en las vías reguladoras que pueden responder rápidamente a estímulos dañinos, ya sea activando o reprimiendo la transcripción genética, mediante regulación epigenética o mediante control postranscripcional.

Entre los numerosos genes blanco de los factores de transcripción descritos en las HSCs, los que más comprensivamente se caracterizan incluyen los receptores de colágeno tipo I (cadenas alfa 1 y alfa 2), alfa-SMA, TGF-beta-1 y TGF-beta, metaloproteinasa de matriz (MMP)-2 y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas 1 y 2. Los receptores nucleares hormonales; en particular el receptor de vitamina D, el receptor gamma activa-

do por el proliferador de peroxisomas y el LXR, se han implicado en la regulación de genes fibrogénicos en las HSCs hepáticas.[40-43]

La autofagia es una vía intracelular que proporciona energía metabólica, es necesaria para que las HSCs se activen, y puede explicar la hidrólisis de los ésteres de retinilo que se produce durante la activación de las HSCs.[44] Los efectos de la autofagia en las HSCs activadas están mediados en parte a través del aumento del estrés del retículo endoplásmico que involucra la rama de la enzima 1 que requiere inositol (IRE1) de la respuesta a la proteína mal plegada.[45]

La regulación epigenética es una vía estrechamente controlada que modula la activación de las HSCs, en parte mediante la inducción de las moléculas CBF1 y MeCP2;[46-48] la estabilización del ARNm también contribuye a una mayor expresión génica durante la activación de las HSCs. Específicamente, hay un aumento de 16 veces en la estabilización del ARNm del colágeno alfa 1(I) durante la activación de HSCs debido a la interacción de una proteína específica, alfa CP, con una secuencia específica en la región 3' no traducida del ARNm,[49] y que también involucra la interacción de una proteína de 120 kDa con la estructura de horquilla 5' (stem-loop).[50]

Perpetuación

La perpetuación de la activación de las HSCs implica al menos siete cambios discretos en el comportamiento celular: proliferación, quimiotaxis, fibrogénesis, contractilidad, degradación de la matriz, pérdida de retinoides y liberación de quimioatrayentes y citoquinas de los glóbulos blancos. El efecto neto de estos cambios es aumentar la acumulación de la matriz extracelular. Por ejemplo, la proliferación y la quimiotaxis conducen a mayor número de células productoras de colágeno, así como a mayor producción de matriz por las células. La liberación de citoquinas por parte de las HSCs puede amplificar las respuestas inflamatorias y fibrogénicas del tejido, y las proteasas de la matriz pueden acelerar el reemplazo de la matriz normal con una "cicatriz" típica de la herida.

Proliferación. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es el mitógeno de HSC más potente identificado.[51] La inducción de receptores de PDGF en las primeras etapas de la activación de HSC aumenta la capacidad de respuesta a este potente mitógeno.[52] Un co-receptor, la neuropilina-1, puede mejorar aún más la señalización de PDGF en la membrana celular de las HSCs.[53] Las vías posteriores de señalización de PDGF se han caracterizado cuidadosamente en HSCs.[54] Además de la proliferación, el PDGF estimula el intercambio Na+/H+, proporcionando un sitio potencial para la intervención terapéutica al bloquear el transporte iónico.[55] Otros compuestos con actividad mitogénica en las HSCs y un papel potencial en la fibrogénesis incluyen el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares,[56,57] la trombina y su receptor,[58,59] EGF, TGF-alfa, factor de crecimiento de queratinocitos y factor de crecimiento de fibroblastos básico. Las vías de señalización de estos y otros mitógenos se han aclarado enormemente en las HSCs, lo que ofrece muchos sitios potenciales para la intervención terapéutica. También se han descrito las isoformas PDGF-C y -D, pero su contribución relativa a la activación de HSC no está clara.[60]

Quimiotaxis. Las HSCs pueden migrar hacia quimioatrayentes de citoquinas, lo que explica en parte por qué las HSCs se alinean dentro de los septos inflamatorios *in vivo*. Estos quimioatrayentes incluyen PDGF,[61,62] MCP-1[63] y CXCR3.[64] A diferencia del PDGF, la adenosina mitiga la quimiotaxis, proporcionando así una vía contrarreguladora que repara las células en los sitios de lesión.[65] Paradójicamente, la señalización mejorada de adenosina también puede contribuir a la fibrosis alcohólica al estimular la fibrogénesis de las HSCs, lo que no solo representa un mecanismo fibrogénico potencial, sino que también puede explicar el efecto protector de la cafeína (que inhibe la generación de adenosina) informado en estudios epidemiológicos.[66]

Fibrogénesis. Las HSCs desempeñan un papel fundamental en la promoción de la fibrosis al mejorar principalmente la producción de matriz y la formación de cicatrices. El componente clave de la cicatriz hepática, el colágeno tipo I, sufre regulación postranscripcional en las HSCs hepáticas. El TGFβ, derivado de fuentes tanto paracrinas como autocrinas, emerge como el estimulador más potente de la producción de colágeno I, influyendo en otros componentes de la matriz como la fibronectina celular y los proteoglicanos. Los factores notables que estimulan el colágeno I en las HSCs activadas también incluyen retinoides, angiotensina II, interleucina-1β, factor de necrosis tumoral y acetaldehído, aunque ninguno iguala la potencia

del TGFβ1. Recientemente, TGFβ2 y TGFβ3 también han sido implicados en la fibrosis y, según se informa, son más potentes que TGFβ1.[67]

La señalización de TGFβ1 se ha caracterizado ampliamente.[68,69] Induce colágeno en las HSCs a través de un mecanismo dependiente de peróxido de hidrógeno y C/EBPβ, que involucra a la Rho quinasa. Las señales posteriores de TGFβ involucran SMADs, moléculas bifuncionales que convergen señales para afinar y mejorar los efectos de TGFβ durante la fibrogénesis, con respuestas diferenciales en lesiones agudas y crónicas que favorecen la producción de matriz.

Los productos de peroxidación lipídica también son estímulos para la producción de matriz extracelular, potencialmente amplificada por la pérdida de capacidad antioxidante en las HSCs. Esta idea ha impulsado el estudio de los antioxidantes para diversas enfermedades hepáticas.[70,71]

La señalización neurohumoral contribuye a las respuestas de las HSCs, y los cannabinoides desempeñan un papel importante en la esteatosis hepática, la activación de las HSCs y la fibrosis. Los receptores CB1 y CB2 ejercen efectos opuestos, lo que hace que el antagonismo CB1 sea una estrategia antifibrótica prometedora.[72-74] La señalización del receptor de neurotrofina también es un blanco potencial para la activación de HSCs.[15]

Por el contrario, el agonismo de los receptores CB2 expresados por las HSCs revierte la fibrosis en animales de experimentación.[75] Los opioides y los neurotransmisores simpáticos contribuyen a las vías de activación, mientras que la leptina, una adipocina elevada en la obesidad, es profibrogénica.[76] La adiponectina, un contrarregulador de la leptina, tiene potencial terapéutico como antifibrótico, junto con grelina, hormona orexigénica que puede atenuar la fibrosis hepática en estudios con animales. La vía de señalización Hedgehog, una potente vía de desarrollo, está activa en las HSCs hepáticas y contribuye a su activación y fibrogénesis.[77,78]

Contractilidad. La contractilidad de las HSCs es un determinante del aumento de la resistencia portal tanto en etapas tempranas como tardías de la fibrosis hepática.[79] En la cirrosis avanzada, caracterizada por bandas de colágeno, las HSCs activadas obstruyen el flujo sanguíneo portal al contraer los sinusoides y contraer el hígado cirrótico. La adquisición de un fenotipo contráctil por parte de las HSCs se ha observado tanto *in vitro* como *in vivo*, mediada en parte por receptores que interactúan con la matriz extracelular.[80,81]

Durante el proceso de volverse contráctiles, las HSCs exhiben mayor expresión de la proteína citoesquelética alfa-actina del músculo liso. Teniendo en cuenta el posible requerimiento de actina del músculo liso para la contracción, y focalizando su inactivación podría representar una estrategia terapéutica para controlar la hipertensión portal. El estímulo principal para la contracción de las HSCs es la endotelina-1, cuyos receptores se expresan en HSCs quiescentes y activadas. La actividad de la endotelina es contrarrestada por el receptor nuclear FXR. Si bien la expresión del receptor no aumenta significativamente con la activación, hay un cambio en el tipo predominante de receptor de endotelina y mayor sensibilidad a la endotelina-1 autocrina. Las sustancias vasodilatadoras producidas localmente, en particular el óxido nítrico, pueden contrarrestar los efectos constrictores de la endotelina-1. Los estudios in vivo también sugieren que el monóxido de carbono media la relajación sinusoidal a través de sus efectos sobre las HSCs.

Recientemente, nuestro laboratorio ha identificado un nuevo receptor específico de las HSCs, la protocadherina 7 (PCDH7), que media la contractilidad a través de la vía de la quinasa Rho/Rac.[82] Curiosamente, PCDH7 se expresa tanto en HSCs quiescentes como activadas. Si bien el ligando nativo de PCDH7 no está definitivamente establecido, es probable que derive de células vecinas, posiblemente células estrelladas, a través de interacciones homotípicas y heterotípicas.

Degradación de la matriz. Los cambios cuantitativos y cualitativos en la actividad de las proteasas de la matriz desempeñan un papel crucial en la remodelación de la matriz extracelular asociada a la lesión hepática fibrosante. Las HSCs no solo contribuyen a la producción de matriz, sino que también desempeñan un papel clave en la degradación de esta.[83,84] Sorprendentemente, los datos clínicos refuerzan la capacidad del hígado para reabsorber las cicatrices una vez que se elimina el estímulo de lesión subyacente. Por ejemplo, los pacientes con cirrosis por hepatitis B o C pueden presentar regresión sustancial de la fibrosis e incluso mejoría de la cirrosis después del tratamiento antiviral o cura.[85] Esto indica que el hígado dispone de potentes vías endógenas preparadas para degradar las cicatrices

cuando la lesión desaparece. Sorprendentemente, a pesar de la evidencia de regresión de la fibrosis durante décadas, existen pocos conocimientos sobre los mecanismos y las enzimas responsables de la degradación de las cicatrices. Además, la actividad de las proteasas de la matriz se regula a través de vías complejas, que incluyen su localización, activación enzimática y el alcance de los inhibidores presentes, especialmente TIMP-1 y TIMP-2.

En situaciones en las que la enfermedad subyacente se mitiga mediante terapia antiviral para la hepatitis viral o cirugía bariátrica para MASH, se libera la capacidad endógena de degradación de la matriz, lo que aumenta la posibilidad de que la degradación de la matriz esté funcionalmente vinculada a la regeneración. En otras palabras, a medida que la lesión se resuelve y los hepatocitos comienzan a proliferar para restaurar la masa hepática, puede haber señales concurrentes que también activen la degradación de la fibrosis para restaurar la arquitectura del hígado a la normalidad. Varias moléculas candidatas pueden cumplir estas funciones complementarias, pero ninguna se ha establecido definitivamente como co-reguladora de la regeneración y la degradación de la matriz. No obstante, es probable que la capacidad única del hígado para revertir las cicatrices esté relacionada con su capacidad regenerativa única.

Pérdida de retinoides. La activación de las HSCs coincide con la pérdida de las características gotas perinucleares de retinoides (vitamina A). En las HSCs, el retinoide se almacena como ésteres de retinilo y la hidrólisis intracelular de los ésteres se produce antes de la exportación de retinoides como retinol libre durante la activación.[86] No se conoce el papel de la pérdida de retinoides en la activación de las HSCs ni qué retinoides podrían acelerar o prevenir la activación. Se ha sugerido que la enzima PNPLA3 es un "guardián" del contenido de retinoides en las HSCs, y que los polimorfismos de este gen están relacionados con el riesgo de enfermedad de hígado graso no alcohólico.[87] Los receptores de retinoides nucleares identificados en las HSCs se unen a ligandos de retinoides intracelulares y regulan la expresión génica, con implicaciones inciertas para la fibrogénesis. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), especialmente PPARγ,[88,89] disminuyen con la activación, y los ligandos para esta familia de receptores regulan a la baja la activación de HSC. La expresión de la proteína intracelular de almacenamiento de lípidos, la proteína relacionada con la diferenciación adiposa (ADRP), que se encuentra en las HSCs, se reduce durante la activación, pero se induce por la exposición a retinoides, lo que sugiere un papel regulador que vincula el contenido lipídico con la activación celular a través de un mecanismo desconocido.[90] El receptor de vitamina D se ha destacado como posible blanco terapéutico, ya que la vitamina D parece tener propiedades antifibróticas.[91]

La dependencia de la activación de las HSCs de la autofagia requiere la hidrólisis de ésteres de retinol para generar ácidos grasos que sirvan como combustible para apoyar la activación de las HSCs, ya que este es un proceso dependiente de energía. Por lo tanto, la hidrólisis de los ésteres de retinol puede estar impulsada más por la necesidad de generar combustible metabólico que por regular la biología de los retinoides. De hecho, como se ha señalado anteriormente, en las HSCs cultivadas, se detecta retinol libre en lugar de ésteres de retinilo en el medio extracelular de las HSCs a medida que se activan, lo que sugiere que la escisión de ésteres de retinilo ocurre antes de la liberación de los retinoides, preservando así los ésteres de ácidos grasos dentro de la célula como fuente de energía.[86]

Señalización inflamatoria y quimioatracción de leucocitos. Las HSCs están asumiendo un papel cada vez más central en nuestra comprensión de la inflamación hepática. Pueden amplificar la respuesta inflamatoria al inducir la infiltración de leucocitos monomorfonucleares y polimorfonucleares. Las HSCs activadas producen quimiocinas que incluyen MCP-1, CCL21, RANTES y CCR5, entre otras.[92] Estas moléculas son blancos terapéuticos particularmente atractivos, en parte porque los receptores de quimiocinas son receptores acoplados a proteínas G, que son especialmente blanco de los antagonistas. Las HSCs también expresan receptores tipo toll-like (ver arriba), lo que indica una capacidad para interactuar con el lipopolisacárido bacteriano, que a su vez estimula las HSCs. Las células también pueden funcionar como células presentadoras de antígenos[93] que pueden estimular la proliferación de linfocitos o la apoptosis.[94] Las HSCs producen quimioatrayentes de neutrófilos, que podrían contribuir a la acumulación de neutrófilos, una característica de la enfermedad hepática alcohólica.[95,96]

Además de regular el comportamiento de los leucocitos, las HSCs pueden, a su vez, verse afectadas por poblaciones de linfocitos específicas. Por ejemplo, las células T CD8 albergan más actividad fibrogénica hacia las HSCs que las células T CD4,[97] lo que puede explicar en parte el aumento de la fibrosis hepática observado en pacientes con coinfección por VHC/VIH, donde las proporciones CD4/CD8 están reducidas.

Vínculos entre células estrelladas y progenitoras, fibrosis y cáncer

La observación de que las HSCs expresan el marcador de células madre CD133 planteó la posibilidad de que posean actividad de células progenitoras.[98] Es importante destacar que el requisito para que se produzca fibrosis antes de que se desarrolle HCC en pacientes con VHC crónico sigue siendo inexplicable y concebible y podría involucrar progenitores derivados de células estrelladas. El cáncer también puede ser promovido por factores de supervivencia secretados que previenen la apoptosis de hepatocitos dañados en el ADN y las HSCs activadas (p. ej., Gas6[99]), por una vigilancia tumoral reducida debido a la disminución del número y función de las células NK, y/o por el acortamiento acelerado de los telómeros que acompañan a la fibrosis progresiva. El cómo la fibrosis promueve el HCC es una pregunta importante y sin respuesta. Un vínculo físico íntimo, aunque inexplicable, entre las HSCs activadas, la reacción ductal (grupos de expansión de los conductos biliares) y la fibrosis; plantea preguntas importantes sobre las interacciones de estos tipos de células y sus funciones en la fibrosis y la regeneración.[100]

Blancos terapéuticos en las HSCs

Un número de objetivos antifibróticos potenciales están presentes tanto en la superficie celular como dentro de las HSCs hepáticas (**FIGURA 3**).[1] A medida que avanza la fibrosis, el repertorio de posibles blancos terapéuticos evoluciona desde aquellos que participan en la estimulación paracrina hacia las HSCs hepáticas hasta las interacciones en gran medida autocrinas por parte de este tipo de células.[15] Un estudio de nuestro laboratorio visualizó una red densa y progresiva de procesos dendríticos que emanan de las HSCs que interactúan entre sí a medida que avanza la fibrosis. Al combinar este mapa visual de interacciones con secuenciación unicelular y software para identificar interacciones célula-célula, identificamos una serie de pares de ligando-receptor autocrino que se vuelven especialmente prominentes en la fibrosis avanzada. Es importante destacar que estos hallazgos sugieren que los fármacos que pueden ser eficaces en la fibrosis temprana pueden ser menos eficaces a medida que avanza la enfermedad porque las vías y señales que impulsan la enfermedad evolucionan.

Reversión de la activación de las HSC y el papel de la senescencia

El destino de las HSCs activadas cuando se resuelve una lesión hepática ha sido un foco de investigación en curso. Estudios anteriores implicaron a la apoptosis, o muerte celular programada, como una vía importante por la cual el hígado elimina las HSCs activadas.[101] Como se señaló anteriormente, ha surgido una vía adicional en la que las células activadas "revierten" a un fenotipo quiescente. Curiosamente, estas células desactivadas albergan la capacidad de reactivarse de forma más rápida y robusta que las células que nunca han sido activadas.[19-22] Por lo tanto, los esfuerzos por "apagar" la activación de las HSCs representan un enfoque terapéutico en los esfuerzos por revertir la fibrosis. Como se describió anteriormente, una lista cada vez mayor de factores "desactivadores" y modificaciones epigenéticas que subyacen a la desactivación/reversión ofrece pistas sobre posibles blancos terapéuticos, incluidos GATA4, Lhx2, Tcf21, NF1 y otros.[23,102]

La senescencia de las HSCs hepáticas también es una propiedad importante de este tipo de células. El fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) es un fenotipo definido de las HSCs activadas que puede limitar la extensión de la fibrosis y alterar el microambiente, regulando así la polaridad de los macrófagos y la capacidad de resistir el desarrollo de HCC.[103-105] Como se señaló, la eliminación selectiva de las HSCs senescentes es antifibrótica en modelos de fibrosis en ratones y puede ser una estrategia potencial para la enfermedad humana.[106] La interleucina-22, BMP4 y Gremlin 1, han sido identificadas como posibles reguladores de la senescencia de las HSCs.[107,108]

Activación de HSC – Perspectivas de futuro

La mayor comprensión de la activación de las HSCs durante las últimas cuatro décadas ha generado

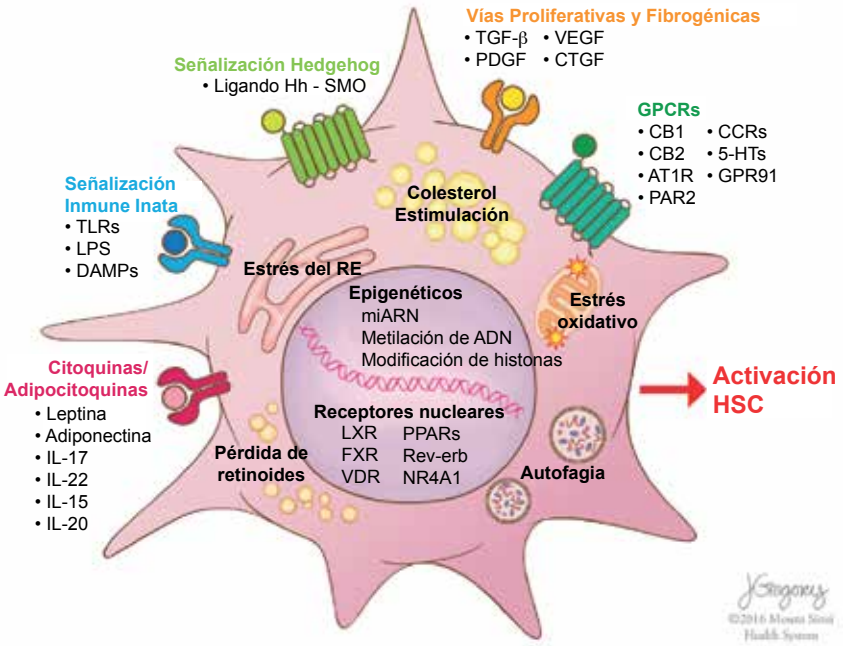


FIGURA 3. Moléculas de señalización y vías implicadas en la activación de HSCs.

Una panoplia de señales impulsa la activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs). Las vías fibrogénicas y proliferativas clave que contribuyen a la fibrosis incluyen el factor de crecimiento transformante β (TGFβ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). El ligando Hedgehog (Hh) y su receptor homólogo suavizado (SMO) promueven la activación de las HSCs. Los receptores acoplados a proteína G expresados por las HSCs pueden afectar negativa o positivamente la activación de las HSCs. La señalización inmune innata, especialmente la mediada por receptores tipo Toll (TLRs) y citocinas, se ha implicado en la activación de las HSCs. Las adipocinas median la interacción entre el hígado, el tejido adiposo y otros tejidos. La autofagia impulsa la activación de HSC al proporcionar sustratos energéticos y está relacionada con un aumento del estrés del retículo endoplásmico (RE). El estrés oxidativo es una característica de la enfermedad hepática crónica que activa las HSCs. La pérdida de retinoides es una característica determinante de la activación de HSC. El colesterol libre estimula las HSCs haciéndolas susceptibles a la proteína TGFβ. Los receptores nucleares modulan negativamente la activación de HSC. Señales epigenéticas; incluidos los microARNs (miARNs), la metilación del ADN y la modificación de histonas, controlan tanto la activación como la inactivación de las HSCs.

5 HT, 5 receptores de hidroxitriptamina; AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1; CB, receptor de cannabinoides; CCRs, receptores de quimiocinas C – C; DAMPs, patrones moleculares asociados a daños; FXR, receptor farnesoide X; GPR91, receptor 1 de succinato; LPS, lipopolisacárido; LXR, receptor X del hígado; NR4A1, miembro 1 del grupo A de la subfamilia 4 del receptor nuclear; PAR2, receptor 2 activado por proteinasa; PPARs, receptores activados por proliferadores de peroxisomas; VDR, receptor de vitamina D3. Figura reimpresa con permiso.[1]

esperanzas realistas para el desarrollo de terapias antifibróticas. Este objetivo sigue siendo el centro de los esfuerzos de investigación, explotando muchos de los impulsores de la superficie celular, intracelulares y nucleares de la activación celular en la fibrogénesis. Las terapias de moléculas pequeñas siguen siendo el pilar de los esfuerzos para crear terapias antifibróticas, combinadas con la aparición de terapias celulares y otras tecnologías nuevas e interesantes que, en conjunto, generan esperanzas de estrategias nuevas y eficaces para tratar la fibrosis. Con este éxito, la progresión de la lesión hepática a fibrosis avanzada que requiere trasplante de hígado seguramente disminuirá. Nos estamos acercando.

Referencias

1. Tsuchida, T. & Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 14, 397-411 (2017). https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38
2. Friedman, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 275, 2247-2250 (2000).
3. Wake, K. in Biopathology of the liver, an ulrastructural approach (ed P.M. Motta) 23-36 (Kluwer, 1988).
4. Friedman, S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiology Review 88, 125-172 (2008). https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007
5. Wake, K. "Sternzellen" in the liver: perisinuosoidal cells with special reference to storage of vitamin A. American Journal of Anatomy 132, 429-462 (1971).
6. Wake, K. Development of vitamin A-rich lipid droplets in multivesicular bodies of rat liver stellate cells. J Cell Biol 63, 683-691 (1974).
7. Popper, H. Distribution of vitamin A in tissue as visualized by flourescence microscopy. Physiology Review 24, 205-224 (1944).
8. Blomhoff, R. & Wake, K. Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis. FASEB J 5, 271-277 (1991). https://doi.org/10.1096/fasebj.5.3.2001786
9. Hautekeete, M. L. et al. Contributions of light and transmission electron microscopy to the study of the human fat-storing cell. Eur J Morphol 31, 72-76 (1993).
10. Li, Y., Wang, J. & Asahina, K. Mesothelial cells give rise to hepatic stellate cells and myofibroblasts via mesothelial-mesenchymal transition in liver injury. Proc Natl Acad Sci U S A 110, 2324-2329 (2013). https://doi.org/1214136110 [pii] 10.1073/pnas.1214136110
11. Wake, K. Perisinusoidal stellate cells (fat-storing cells, interstitial cells, lipocytes), their related structure in and around the liver sinusoids, and vitamin A-storing cells in extrahepatic organs. Int Rev Cytol 66, 303-353 (1980). https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)61977-4
12. Buechler, M. B. et al. Cross-tissue organization of the fibroblast lineage. Nature 593, 575-579 (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03549-5
13. Ramachandran, P. et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. Nature 575, 512-518 (2019). https://doi.org/10.1038/s41586-019-1631-3
14. Rosenthal, S. B. et al. Heterogeneity of HSCs in a Mouse Model of NASH. Hepatology 74, 667-685 (2021). https://doi.org/10.1002/hep.31743
15. Wang, S. et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. Sci Transl Med 15, eadd3949 (2023). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.add3949
16. Terkelsen, M. K. et al. Transcriptional Dynamics of Hepatic Sinusoid-Associated Cells After Liver Injury. Hepatology 72, 2119-2133 (2020). https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.31215
17. Filliol, A. et al. Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis. Nature 610, 356-365 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05289-6
18. Cogliati, B., Yashaswini, C. N., Wang, S., Sia, D. & Friedman, S. L. Friend or foe? The elusive role of hepatic stellate cells in liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 20, 647-661 (2023). https://doi.org/10.1038/s41575-023-00821-z
19. Kim, H. Y. et al. The Origin and Fate of Liver Myofibroblasts. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 17, 93-106 (2024). https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.09.008
20. Kisseleva, T. et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 109, 9448-9453 (2012). https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109
21. Liu, X., Xu, J., Brenner, D. A. & Kisseleva, T. Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. Current pathobiology reports 1, 209-214 (2013). https://doi.org/10.1007/s40139-013-0018-7
22. Troeger, J. S. et al. Deactivation of Hepatic Stellate Cells During Liver Fibrosis Resolution in Mice. Gastroenterology 143, 1073-1083.e1022 (2012). https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.036
23. Wang, S. & Friedman, S. L. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. J Hepatol 73, 210-211 (2020). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.011
24. Wandzioch, E., Kolterud, A., Jacobsson, M., Friedman, S. L. & Carlsson, L. Lhx2-/- mice develop liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 101, 16549-16554 (2004).
25. Wang, S. & Friedman, S. L. Taming the Savage Breast From Within: Transcription Factor 21, a Regulator of Stellate Cell Deactivation. Hepatology 71, 1150-1153 (2020). https://doi.org/10.1002/hep.31151
26. Loft, A. et al. Liver-fibrosis-activated transcriptional networks govern hepatocyte reprogramming and intra-hepatic communication. Cell Metabolism 33, 1685-1700.e1689 (2021). https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.06.005
27. Marcher, A.-B. et al. Transcriptional regulation of Hepatic Stellate Cell activation in NASH. Sci Rep-Uk 9, 2324 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-39112-6
28. Su, Q. et al. Single-cell RNA transcriptome landscape of hepatocytes and non-parenchymal cells in healthy and NAFLD mouse liver. iScience 24, 103233 (2021). https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103233
29. Kinnman, N. et al. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. Lab Invest 83, 163-173 (2003).
30. Lemoinne, S. et al. Portal myofibroblasts promote vascular remodeling underlying cirrhosis formation through the release of microparticles. Hepatology 61, 1041-1055 (2015). https://doi.org/10.1002/hep.27318
31. Xiao, Y. et al. Hepatocytes demarcated by EphB2 contribute to the progression of nonalcoholic steatohepatitis. Sci Transl Med 15, eadc9653 (2023). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adc9653
32. An, P. et al. Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis. Nature communications 11, 2362 (2020). https://doi.org/10.1038/s41467-020-16092-0
33. Peiseler, M. et al. Kupffer cell-like syncytia replenish resident macrophage function in the fibrotic liver. Science 381, eabq5202 (2023). https://doi.org/10.1126/science.abq5202
34. MacParland, S. A. et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. Nature communications 9, 4383 (2018). https://doi.org/10.1038/s41467-018-06318-7
35. Seki, E. et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. Nat Med 13, 1324-1332 (2007).
36. Lee, Y. A. & Friedman, S. L. Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? Antiviral Res 107, 23-30 (2014). https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.03.012
37. Khatun, M. & Ray, R. B. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. Cells 8 (2019). https://doi.org/10.3390/cells8101249
38. Sharpton, S. R., Schnabl, B., Knight, R. & Loomba, R. Current Concepts, Opportunities, and Challenges of Gut Microbiome-Based Personalized Medicine in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Cell Metab 33, 21-32 (2021). https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.010
39. Ramachandran, P. et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 109, E3186-3195 (2012). https://doi.org/1119964109 [pii] 10.1073/pnas.1119964109
40. Ding, N. et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. Cell 153, 601-613 (2013). https://doi.org/S0092-8674(13)00350-4 [pii] 10.1016/j.cell.2013.03.028
41. Beaven, S. W. et al. Reciprocal regulation of hepatic and adipose lipogenesis by liver X receptors in obesity and insulin resistance. Cell Metab 18, 106-117 (2013). https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.021
42. Beaven, S. W. et al. Liver x receptor signaling is a determinant of stellate cell activation and susceptibility to fibrotic liver disease. Gastroenterology 140, 1052-1062 (2011). https://doi.org/S0016-5085(10)01743-9 [pii] 10.1053/j.gastro.2010.11.053
43. Moran-Salvador, E. et al. Cell-specific PPARgamma deficiency establishes anti-inflammatory and anti-fibrogenic properties for this nuclear receptor in non-parenchymal liver cells.

J Hepatol 59, 1045-1053 (2013). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.023
44. Hernandez-Gea, V. et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. Gastroenterology 142, 938-946 (2012). https://doi.org/S0016-5085(12)00012-1 [pii] 10.1053/j.gastro.2011.12.044
45. Hernandez-Gea, V. et al. Endoplasmic reticulum stress induces fibrogenic activity in hepatic stellate cells through autophagy. J Hepatol 59, 98-104 (2013). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.016
46. Moran-Salvador, E. et al. Fibrogenic Activity of MECP2 is Regulated by Phosphorylation in Hepatic Stellate Cells. Gastroenterology (2019). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.029
47. Zeybel, M. et al. A Proof-of-Concept for Epigenetic Therapy of Tissue Fibrosis: Inhibition of Liver Fibrosis Progression by 3-Deazaneplanocin A. Mol Ther 25, 218-231 (2017). https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.10.004
48. Barcena-Varela, M. et al. Epigenetic mechanisms and metabolic reprogramming in fibrogenesis: dual targeting of G9a and DNMT1 for the inhibition of liver fibrosis. Gut (2020). https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320205
49. Stefanovic, B. et al. Posttranscriptional regulation of collagen alpha1(I) mRNA in hepatic stellate cells. Mol Cell Biol 17, 5201-5209 (1997).
50. Stefanovic, B., Hellerbrand, C. & Brenner, D. A. Regulatory role of the conserved stem-loop structure at the 5' end of collagen alpha1(I) mRNA. Mol Cell Biol 19, 4334-4342 (1999).
51. Pinzani, M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. Front Biosci 7, d1720-1726 (2002).
52. Wong, L., Yamasaki, G., Johnson, R. J. & Friedman, S. L. Induction of beta-platelet-derived growth factor receptor in rat hepatic lipocytes during cellular activation in vivo and in culture. The Journal of Clinical Investigation 94, 1563-1569 (1994). https://doi.org/10.1172/jci117497
53. Cao, S. et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. J Clin Invest 120, 2379-2394 (2010). https://doi.org/41203 [pii] 10.1172/JCI41203
54. Pinzani, M. & Marra, F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. Semin Liver Dis 21, 397-416 (2001).
55. Di Sario, A. et al. Selective Na+/H+ exchange inhibition by cariporide reduces liver fibrosis in the rat. Hepatology 37, 256-266 (2003).
56. Ankoma-Sey, V. et al. Coordinated induction of VEGF receptors in mesenchymal cell types during rat hepatic wound healing. Oncogene 17, 115-121 (1998).
57. Yoshiji, H. et al. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. Gut 52, 1347-1354 (2003).
58. Marra, F. et al. Expression of the thrombin receptor in human liver: up-regulation during acute and chronic injury. Hepatology 27, 462-471 (1998).
59. Marra, F., Grandaliano, G., Valente, A. J. & Abboud, H. E. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemotactic protein-1: potential role in liver injury. Hepatology 22, 780-787 (1995).
60. Campbell, J. S. et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 3389-3394 (2005).
61. Ikeda, K. et al. In vitro migratory potential of rat quiescent hepatic stellate cells and its augmentation by cell activation. Hepatology 29, 1760-1767 (1999).
62. Kinnman, N. et al. PDGF-mediated chemoattraction of hepatic stellate cells by bile duct segments in cholestatic liver injury. Lab Invest 80, 697-707 (2000).
63. Marra, F. et al. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. Hepatology 29, 140-148 (1999).
64. Bonacchi, A. et al. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes. J Biol Chem 276, 9945-9954 (2001). https://doi.org/10.1074/jbc.M010303200
65. Cronstein, B. N. Adenosine receptors and fibrosis: a translational review. F1000 Biol Rep 3, 21 (2011). https://doi.org/10.3410/B3-21 21 [pii]
66. Hashmi, A. Z. et al. Adenosine inhibits cytosolic calcium signals and chemotaxis in hepatic stellate cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 292, G395-401 (2007).
67. Sun, T. et al. TGFbeta2 and TGFbeta3 isoforms drive fibrotic disease pathogenesis. Sci Transl Med 13 (2021). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe0407
68. Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S. & Meindl-Beinker, A. N. TGF-beta in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. Cells 8 (2019). https://doi.org/10.3390/cells8111419
69. Massague, J. & Sheppard, D. TGF-beta signaling in health and disease. Cell 186, 4007-4037 (2023). https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036
70. Novo, E. et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. J Hepatol 54, 964-974 (2011). https://doi.org/S0168-8278(10)00923-2 [pii] 10.1016/j.jhep.2010.09.022
71. Novo, E. & Parola, M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. Fibrogenesis Tissue Repair 1, 5 (2008). https://doi.org/1755-1536-1-5 [pii] 10.1186/1755-1536-1-5
72. Mallat, A., Teixeira-Clerc, F. & Lotersztajn, S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. J Hepatol 59, 891-896 (2013). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.032
73. Gilgenkrantz, H., Mallat, A., Moreau, R. & Lotersztajn, S. Targeting Cell-Intrinsic Metabolism for Anti-Fibrogenic Therapy. J Hepatol (2021). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.012
74. Dai, E. et al. Hepatic expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlate with fibrogenesis in patients with chronic hepatitis B. Int J Infect Dis 59, 124-130 (2017). https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.008
75. Munoz-Luque, J. et al. Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats. J Pharmacol Exp Ther 324, 475-483 (2008).
76. Saxena, N. K., Saliba, G., Floyd, J. J. & Anania, F. A. Leptin induces increased alpha2(I) collagen gene expression in cultured rat hepatic stellate cells. J Cell Biochem 89, 311-320 (2003).
77. Michelotti, G. A. et al. Smoothened is a master regulator of adult liver repair. J Clin Invest 123, 2380-2394 (2013). https://doi.org/10.1172/JCI66904
78. Du, K. et al. Hedgehog-YAP Signaling Pathway Regulates Glutaminolysis to Control Activation of Hepatic Stellate Cells. Gastroenterology 154, 1465-1479 e1413 (2018). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.022
79. Soon, R. K., Jr. & Yee, H. F., Jr. Stellate cell contraction: role, regulation, and potential therapeutic target. Clin Liver Dis 12, 791-803, viii (2008). https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.004
80. Rockey, D. C., Weymouth, N. & Shi, Z. Smooth Muscle alpha Actin (Acta2) and Myofibroblast Function during Hepatic Wound Healing. PLoS One 8, e77166 (2013). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077166
81. Rockey, D. C. Vascular mediators in the injured liver. Hepatology 37, 4-12 (2003).
82. Carter, J. K. et al. Stellate cell-specific adhesion molecule protocadherin 7 regulates sinusoidal contraction. Hepatology, in press (2024).
83. Campana, L. & Iredale, J. P. Regression of Liver Fibrosis. Semin Liver Dis 37, 1-10 (2017). https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816
84. Iredale, J. P. & Bataller, R. Identifying molecular factors that contribute to resolution of liver fibrosis. Gastroenterology 146, 1160-1164 (2014). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.019
85. Rockey, D. C. & Friedman, S. L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. Gastroenterology 160, 1502-1520 e1501 (2021). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.065
86. Friedman, S. L., Wei, S. & Blaner, W. S. Retinol release by activated rat hepatic lipocytes: regulation by Kupffer cell-conditioned medium and PDGF. Am J Physiol 264, G947-952 (1993).
87. Pirazzi, C. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. Human Molecular Genetics 23, 4077-4085 (2014). https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121
88. Tacke, F., Puengel, T., Loomba, R. & Friedman, S. L. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. J Hepatol 79, 552-566 (2023). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.038
89. Liu, X. et al. Identification of Lineage-Specific Transcription Factors That Prevent Activation of Hepatic Stellate Cells and Promo-

te Fibrosis Resolution. Gastroenterology 158, 1728-1744 e1714 (2020). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.027
90. Lee, T. F. et al. Downregulation of hepatic stellate cell activation by retinol and palmitate mediated by adipose differentiation-related protein (ADRP). J Cell Physiol 223, 648-657 (2010). https://doi.org/10.1002/jcp.22063
91. Abramovitch, S. et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 308, G112-120 (2015). https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2013
92. Sahin, H., Trautwein, C. & Wasmuth, H. E. Functional role of chemokines in liver disease models. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7, 682-690 (2010). https://doi.org/nrgastro.2010.168 [pii] 10.1038/nrgastro.2010.168
93. Winau, F. et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. Immunity 26, 117-129 (2007).
94. Carter, J. K. & Friedman, S. L. Hepatic Stellate Cell-Immune Interactions in NASH. Frontiers in Endocrinology 13 (2022).
95. Xia, Y. et al. Neutrophil extracellular traps promote MASH fibrosis by metabolic reprogramming of hepatic stellate cells. Hepatology (2024). https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000762
96. Nati, M. et al. The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Reviews in endocrine & metabolic disorders 17, 29-39 (2016). https://doi.org/10.1007/s11154-016-9339-2
97. Safadi, R. et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. Gastroenterology 127, 870-882 (2004).
98. Kordes, C., Sawitza, I., Gotze, S., Herebian, D. & Haussinger, D. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration. J Clin Invest 124, 5503-5515 (2014). https://doi.org/10.1172/JCI74119
99. Lafdil, F. et al. Induction of Gas6 protein in CCl4-induced rat liver injury and anti-apoptotic effect on hepatic stellate cells. Hepatology 44, 228-239 (2006).
100. Greenbaum, L. E. & Wells, R. G. The role of stem cells in liver repair and fibrosis. Int J Biochem Cell Biol 43, 222-229 (2011). https://doi.org/S1357-2725(09)00321-5 [pii] 10.1016/j.biocel.2009.11.006
101. Iredale, J. P. et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. J Clin Invest 102, 538-549 (1998).
102. Nakano, Y. et al. A Deactivation Factor of Fibrogenic Hepatic Stellate Cells Induces Regression of Liver Fibrosis in Mice. Hepatology 71, 1437-1452 (2020). https://doi.org/10.1002/hep.30965
103. Yoshimoto, S. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Nature 499, 97-101 (2013). https://doi.org/10.1038/nature12347
104. Lujambio, A. et al. Non-Cell-Autonomous Tumor Suppression by p53. Cell 153, 449-460 (2013). https://doi.org/S0092-8674(13)00342-5 [pii] 10.1016/j.cell.2013.03.020
105. Krizhanovsky, V. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. Cell 134, 657-667 (2008).
106. Amor, C. et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. Nature 583, 127-132 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2403-9
107. Kong, X. et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. Hepatology 56, 1150-1159 (2012). https://doi.org/10.1002/hep.25744
108. Baboota, R. K. et al. BMP4 and Gremlin 1 regulate hepatic cell senescence during clinical progression of NAFLD/NASH. Nat Metab 4, 1007-1021 (2022). https://doi.org/10.1038/s42255-022-00620-x

CAPÍTULO 8

Activación y Degradación de la Matriz Extracelular

Autores:
Dra. Gabriela Gutiérrez-Reyes.*, Dr. Moisés Martínez-Castillo.**

Hígado y componentes de la matriz extracelular

El hígado es un órgano glandular que desempeña más de 500 funciones distintas participando en la regulación metabólica, control inmunológico, detoxificación, almacén y producción de aproximadamente 10-20 g/día de proteínas, tales como son: apolipoproteínas, factores de coagulación, albúmina, hormonas, etc.[1,2] Está bien documentado que la unidad funcional del hígado es el lobulillo hepático, el cual presenta una forma hexagonal y en cada arista del hexágono se puede apreciar la existencia de una triada portal, la cual está constituida por una vena porta, una arteria hepática y un conducto biliar.[2] El lobulillo hepático está conformado por las células parenquimales o hepatocitos, los cuales tienen fisiológicamente distintas membranas apicales y basolaterales, teniendo gran relevancia en cuanto a la comunicación celular y la distribución de la matriz extracelular (MEC). De acuerdo con su función y perfusión los hepatocitos pueden ser clasificados en tres zonas: Zona I; es la región periportal, siendo la mejor perfundida o irrigada, por lo cual ante alguna lesión o alteración estos hepatocitos tienen una alta capacidad de regeneración por contener sangre oxigenada y nutrientes. Dentro de las funciones de esta zona se favorecen más las actividades de metabolismo oxidativo (β-oxidación, gluconeogénesis, formación de colesterol y bilis) y el catabolismo de aminoácidos. Zona 2; es conocida como la zona de transición. Zona 3; tiene menos irrigación, no obstante, está asociada a funciones de detoxificación, biotransformación de medicamentos, glucólisis, lipogénesis y cetogénesis.[2]

*Doctorado en Ciencias Biomédicas. Profesora titular y jefa del Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM. Líder en el campo de Investigación traslacional en enfermedades del hígado en colaboración con el Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga". Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

**Doctorado en Infectómica y Patogénesis Molecular. Estancia académica y de investigación en cáncer en el MD Anderson Cáncer Center en Houston, Texas. Académico en la Unidad de Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, UNAM.

Adicionalmente, a las células parenquimales en el hígado, se encuentran células no parenquimatosas; tales como son las células de Kupffer (macrófagos), células endoteliales sinusoidales (CES), células estelares hepáticas (CEH), células natural killer (NK) y colangiocitos, las cuales participan en procesos de homeostasis del órgano a diferentes niveles.[3]

La organización celular y disposición del tejido se ha descrito como un continuo de hepatocitos que forman cordones, generando así espacios extracelulares, como el espacio de Disse (representa 4.9% del volumen del tejido), sinusoidal (10% del volumen del tejido) y canalículos biliares (aproximadamente 0.5% del volumen del tejido).[3] Sin embargo, en estos espacios tanto las células paren-

quimatosas como las no parenquimatosas no se encuentran a la deriva, siendo la MEC un entramado tridimensional y complejo que rodea, soporta y comunica a las mismas.[4] La MEC está constituida principalmente por agua, proteínas y proteoglicanos que en conjunto provee elasticidad y soporte ante la compresión. Los distintos componentes interaccionan con los receptores de las diferentes estirpes celulares participando en fenómenos de diferenciación, adhesión, proliferación, migración y sobrevivencia.[5]

La más abundante de las proteínas fibrilares de la MEC en el cuerpo, corresponde a la colágena (Col), la familia de esta proteína comprende 28 distintos tipos de colágena reportados de acuerdo con su arreglo molecular. Las colágenas fibrilares incluyen al tipo I, II, III, XI, XXIV, y XXVII asociadas a proveer soporte ante presión y fuerza de tensión en los órganos. Por su parte, las colágenas fibrilares con una triple hélice interrumpida (FACITs) incluyen al tipo IX, XII, XIV, XVI, XX y XXII, estas, al no formar fibras propias, se unen con las colágenas fibrilares, contribuyendo en el alargamiento de las fibras.[6] Las colágenas de anclaje celular se forman principalmente por colágena tipo VII, ubicándose en la lámina basal de las células y adhiriéndose a la lámina reticular, envolviendo los haces de la colágena tipo III, de igual manera, la colágena tipo IV es parte estructural de la membrana basal. Mientras que, por su parte, las colágenas transmembranales incluyen a los tipos XIII, XVII, XXII y XXV.[6]

Otras de las proteínas estructurales que comprende a la MEC es la fibronectina; la cual es una glicoproteína que se une a proteínas receptoras que atraviesan la membrana, tales como las integrinas, esta glicoproteína participa de manera muy importante en la adhesión, proliferación, diferenciación celular y en la cicatrización de heridas[5]. Por su parte los proteoglicanos; los cuales son moléculas proteicas con cadenas de carbohidratos pueden inducir varias vías de señalización celular al interactuar con factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).[5]

El recambio de la MEC es un proceso natural y ocurre de manera normal, sin embargo, es altamente complejo y coordinado existiendo un equilibrio entre la síntesis, secreción, degradación y reorganización de sus componentes.[7] La síntesis y deposición de los constituyentes de la MEC ocurre en respuesta a señales transmitidas por receptores en la superficie celular, entre los cuales las integrinas desempeñan un papel importante.[8,9]

Por su parte, las enzimas más relevantes en la degradación de la MEC incluyen a las metaloproteinasas de matriz (MMP).[10] Las MMP y otras proteinasas como la plasmina, trombina y catepsinas son sintetizadas como zimógenos; es decir, se liberan de forma inactiva, por lo que necesitan ser procesados para activarse, ya sea por otras MMP u otras enzimas proteolíticas. Es importante mencionar que las MMP son las encargadas de llevar a cabo el corte enzimático para la activación del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β), que una vez activado es reconocido por los receptores de los miofibroblastos TGF-βRI, TGF-βRII[5]. Del mismo modo, la actividad de las MMP es controlada o cesada por inhibidores específicos como los inhibidores de la metaloproteinasas de tejido (TIMPs).[10] Estas dos familias de enzimas controlan la homeostasis y remodelación de la MEC, que son esenciales para la función celular y orgánica normal. En un evento patológico hepático, la alteración y/o descoordinación de la síntesis y degradación de componentes de la MEC, propician la pérdida de la arquitectura normal del tejido, propiciando fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (HCC).[7,11]

Hepatitis aguda y crónica

La definición de hepatitis, etimológicamente significa: inflamación del hígado que puede ser causada por diversos agentes etiológicos, como lo son: enfermedades virales, abuso en el consumo de alcohol, toxinas, enfermedades autoinmunes, fármacos, entre otros. Sin embargo, en la actualidad las causas más comunes de hepatitis en el mundo corresponden al abuso en el consumo de alcohol (enfermedad hepática alcohólica), a la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y a hepatitis virales (virus hepatitis C).[12]

De acuerdo con la etiología de la hepatitis, la gravedad puede variar desde leve y autolimitante hasta una enfermedad grave que requiere trasplante de hígado. La hepatitis puede clasificarse adicionalmente en aguda y crónica de acuerdo con la duración de la inflamación y el grado de daño al hígado,[13] la temporalidad puede ser relativa, no obstante, se considera que menos de 6 meses de

inflamación, obedece a una hepatitis aguda, y un tiempo mayor a este periodo, se denomina hepatitis crónica.[12] Es importante mencionar que a pesar de que una hepatitis aguda suele resolverse por sí sola, en ciertos casos y patologías, como la hepatitis alcohólica, puede causar insuficiencia hepática fulminante. Por su parte, la hepatitis crónica puede provocar daño hepático progresivo, no necesariamente lineal, silencioso, asintomático, que incluye fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular, que conlleva una morbilidad y mortalidad significativas.[14] Dicho sea de paso, hasta 2010, aproximadamente 2 millones de muertes en el mundo (4% del total de muertes), fueron asociadas a enfermedades hepáticas, que incluyen a la hepatitis aguda, cirrosis y cáncer hepático.[15] Siendo tan solo la enfermedad hepática crónica la 11ª causa de muerte en el mundo.[16]

Fisiopatología de la enfermedad hepática crónica

Como ya se mencionó previamente, la enfermedad hepática crónica es un proceso dinámico, continuo y progresivo, el cual está acompañado de diferentes factores que llevan al deterioro tisular.[17] Dentro de los eventos se ha descrito que mediadores inmunológicos (citocinas, quimiocinas), producción desbalanceada de elementos de fibrogénesis/fibrólisis, así como moléculas inductoras de estrés oxidativo propician la evolución de fibrosis hepática en sus diferentes grados (F1, F2, F3 y F4). Las etapas son diferenciadas a nivel histológico, observándose una distorsión de la arquitectura del tejido hepático y formación de nódulos de regeneración en las etapas avanzadas (F4).[16-19] Es importante comentar en este punto que la etapa F4, es formalmente también conocida como cirrosis. El punto de transición de la fibrosis reversible a la fibrosis irreversible aún no se comprende completamente, ya que se ha encontrado evidencia que en etapas avanzadas de fibrosis (F3-F4) el daño puede revertirse una vez eliminado o controlado el agente agresor,[20] no obstante, también se ha reportado que en sujetos diagnosticados con hepatitis C y con posterior tratamiento con terapias antivirales, se logra la eliminación del virus de hepatitis C, sin embargo, en algunos casos el daño hepático progresa incluso hasta F4 o HCC.[21] La velocidad de desarrollo de la fibrosis se ha descrito que puede depender de las etiologías subyacentes, factores ambientales y factores intrínsecos del huésped.

La vía canónica de la fibrosis hepática se inicia mediante las CEH, que suelen ser células inactivas que almacenan vitamina A, ubicadas en el espacio sinusoidal.[22,23] En respuesta a la lesión hepática crónica, las CEH se transdiferencian a un fenotipo tipo miofibroblastos, los cuales son muy proliferativos y aumentan la expresión de receptores inflamatorios como receptores de quimiocinas, ICAM-1 y otros mediadores, con capacidad de secretar citocinas y quimiocinas inflamatorias, además de ser productores de proteínas de MEC. Esta fase proinflamatoria o fase de iniciación también cambia la expresión genética y fenotípica de las células hepáticas, haciéndolas más receptivas a estas citocinas inflamatorias, la perpetuación de las células CEH activadas resulta en la acumulación de MEC y progresión de la fibrosis.[22]

Es importante mencionar que los signos y síntomas como: fatiga, pérdida de peso y anorexia no son patognomónicos de la enfermedad, progresan sin ser perceptibles, y no generan dolor local, por lo que usualmente se detectan hasta etapas avanzadas de la enfermedad, siendo evidente cuando se presentan eventos de hipertensión portal (varices esofágicas, ascitis) y/o signos de insuficiencia hepática (encefalopatía, ictericia).[12]

De forma escalonada los eventos podrían ser vistos de la siguiente manera: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y HCC, no obstante, los eventos pueden presentarse simultáneamente y depende de la patología que subyace.[24]

La esteatosis es la acumulación de grasa (>5%) en los hepatocitos. En el caso de enfermedad hepática alcohólica se ha descrito una desregulación del recambio de lípidos, producto de la disminución de la oxidación de ácidos grasos y el aumento de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos.[25] En esta etapa, los eventos de estrés oxidativo; como la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) y especies reactivas del nitrógeno (ERN), son iniciados.[26] La perpetuación de daño puede favorecer la activación y la infiltración de células inflamatorias, exacerbando el microambiente oxidativo y sumando un microambiente inflamatorio o esteatohepatitis. En la esteatohepatitis, ocurre la activación de las células de Kupffer y las CEH debido a la excesiva producción de TGF-β, y la activación de la proteína Smad-3 dando lugar a la producción de Col

tipo I y III.[27] Esta etapa se caracteriza por la combinación del microambiente inflamatorio (compuesto por células de la respuesta inmune y citocinas) y la acumulación de lípidos.[22] Una vez activadas las CEH se desencadenan los eventos de fibrosis. En la fibrosis, el descontrol de los eventos fibrogénicos y un ineficiente e insuficiente funcionamiento de elementos fibrolíticos, es decir, descontrol de la producción y actividad de colagenasas, gelatinasas, matrilisinas,[10] así como la no eliminación del agente inductor de daño puede favorecer la progresión de fibrosis hasta llegar a cirrosis y/o HCC.[28,29]

Células productoras de los componentes de la matriz extracelular

Diversos estudios han dado a la luz que el origen de la producción de distintos componentes de la MEC en el hígado, ocurre por las células pro-fibrogénicas las cuales pueden tener un origen diferente, sin embargo, comparten el mismo fenómeno de transdiferenciación. Dentro de las estirpes celulares que pueden dar lugar a miofibroblastos están las CEH, fibroblastos portales y las células musculares lisas vasculares, además otras células asociadas son las células mesenquimales y fibrocitos que pueden llegar de medula ósea.[5,30]

Por su parte, las CEH, representan una población menor de 2% del tejido hepático, sin embargo, han sido descritas como las principales células que participan en la producción de MEC. Cuando las células estelares se encuentran quiescentes expresan marcadores similares a las células neuronales (proteína ácida glial fibrilar (GFAP), sinemina, sinaptosina) y algunos otros marcadores característicos de adipocitos (receptor gamma de activación y proliferación de peroxisomas, PPARγ).[5]

Durante el proceso de fibrogénesis, las células estelares sufren "activación". La activación está caracterizada por la pérdida de depósitos de vitamina A o retinoides, aumento del número y tamaño celular, así como de transdiferenciación fenotípica por lo que adquieren contractilidad celular, secretan citocinas proinflamatorias y MEC, que son características típicas de los miofibroblastos.[18,31-33] La activación de estas células tiene múltiples mecanismos y vías de señalización (TGF/TGFR, Toll like receptors (TLR); Nod-like receptor (NLRs); lipopolisacárido (LPS), Hedgehog (Hh)), EROs, citocinas (leptina, adiponectina, interleucina (IL)-17, IL-22, IL-15, IL-20), quimiocinas (CCL2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), VEGF-A) productos de peroxidación lipídica, muerte celular (eventos de apoptosis, necrosis celular), autofagia, vesículas extracelulares, modificaciones epigenéticas y la activación de receptores nucleares (receptor farnesoid X (FXR); receptor succinato 1 (GPR91); receptor nuclear 4A1 (NR4A1)).[22,30] Una vez activas las células son altamente proliferativas y contráctiles con la capacidad de migrar y producir citocinas proinflamatorias (proteina-1 quimioatrayente de monocitos, como MCP-1); factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF); PDGF, TGF-β, HGF, osteopontina, proteína de alta movilidad grupo B1 (HMGB1); TIMP y una alta producción de fibronectina y colágena tipo I y III.[30]

Al activarse, las CEH secretan quimiocinas y moléculas de adhesión celular que modulan la activación de linfocitos, generándose así un círculo vicioso. Las células de Kupffer, los macrófagos residentes en el hígado contribuyen a este proceso liberando citocinas y EROs, los hepatocitos mueren y secretan citocinas proinflamatorias y las Natural Killer aumentan la fibrogénesis y se reduce su capacidad de controlar la población de CEH activadas (inducción de apoptosis), esto debido a que el microambiente celular inhibe sus capacidades citotóxicas.[8,34,35]

Por otra parte, los fibroblastos portales, que están localizados en el ducto biliar, se conoce que son las primeras células en responder ante el daño colestásico, teniendo un papel clave en la fibrosis biliar.[32] Esta estirpe celular tiene marcadores únicos como lo son: elastina, p100, fibulina-2, además una vez activados incrementan de manera importante la expresión de alfa actina de músculo liso (α-SMA), marcadores de proliferación y la producción de colágena tipo I.[36] La diferenciación de los fibroblastos portales tiene lugar por la producción de IL-6, MCP-1, TGF-β, osteopontina, HMGB1 producida por las células biliares (colangiocitos) que sufren alteraciones debido al evento colestásico.[36]

Fibrosis hepática

La fibrosis hepática es la respuesta cicatrizal producida por diversas etiologías como agentes virales, fármacos, abuso en el consumo de alcohol, enfermedades autoinmunes o metabólicas, caracterizada por una deposición desregulada de las proteínas de matriz extracelular; sin embargo,

para que esto ocurra se ha reportado que es necesario un estímulo constante, que puede llevar meses o incluso años, para generar dicha respuesta.[23,33,37] El proceso de cicatrización puede progresar a cirrosis hepática, causando alteración en la arquitectura hepática por la presencia de fibras de MEC y distorsión vascular.[38] Este daño es dirigido por la activación de CEH, las cuales se diferencian a miofibroblastos debido a diferentes factores involucrados, como la estimulación de células residentes del hígado al secretar de forma paracrina citocinas como: TNF-α, TGF-β, IL-1 y PDGF, fibronectina, VEGF, IL-6, factor de crecimiento tipo insulinoide (IGF), interferón (IFN)-γ y MMPs promoviendo la transdiferenciación, además de la estimulación autocrina de las células activadas para prolongar su perpetuación (radicales libres, TGF-β1, endotelina-1, factor activador de plaquetas (PAF), angiotensina II, MCP-1, RANTES, IL-10, CXCL8/IL8).[39,40] Por su parte, la síntesis autocrina y paracrina de TGF-β, genera un microambiente proinflamatorio debido a la activación de la vía de MAPK/p38/c-JNK, por su parte el PDGF, el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) y el VEGF son producidos y actúan como elementos de proliferación de las CEH.[22]

Ante el daño hepático persistente, el proceso de reparación se perpetúa y ocasiona que la regeneración no sea favorecida, además las proteínas de la MEC se acumulan desordenadamente en los lobulillos hepáticos de manera contraproducente, ya que impide que los hepatocitos regenerados no tengan un espacio para proliferar, la acumulación de los componentes de la MEC bloquea las fenestras de las células endoteliales propiciando la liberación de más proteínas y moléculas proinflamatorias.[5] Además de impedir el flujo de nutrientes y sangre que atraviesan por las fenestras.

En el hígado fibrótico, las CEH activadas secretan grandes cantidades de TIMP que regulan la actividad de las MMP. Dado que hay un marcado incremento en la expresión de los TIMP, se genera inhibición de la actividad de las MMP, contribuyendo a la acumulación de colágena en el contexto de la fibrogénesis.[41,42] Como ya se mencionó, el daño severo y constante ocasiona una disminución en la capacidad de regeneración de los hepatocitos y una producción de MEC muy aumentada que se deposita de acuerdo con el daño que lo está generando, en fases avanzadas se observa como bandas de colágena tipo I, III y IV con la capacidad de unir varios espacios porta dan lugar a los denominados “puentes de fibrosis”. El desarrollo de estos “puentes de fibrosis” precede a la formación de nódulos de regeneración y alteraciones en la microcirculación para finalmente el desarrollo de cirrosis.[12]

Homeostasis para control de la fibrosis hepática

La homeostasis hepática debe entenderse como el equilibrio de las condiciones normales de la producción y degradación del tejido conectivo. Es bien conocido que el hígado es un órgano con una gran capacidad regenerativa, por lo cual debe presentar gran resiliencia a eventos traumáticos y lesiones. Sin embargo, esta capacidad de regeneración ante un daño crónico propicia un desequilibrio en los procesos de reparación, por lo que la fibrosis hepática es el resultado de la acumulación excesiva de tejido cicatricial constituido principalmente por colágena tipo I y III que afecta la función normal del hígado.[13]

Producción de matriz extracelular durante la enfermedad hepática

Hepatitis virales

Las estructuras moleculares de los virus de hepatitis B y C se tienen perfectamente caracterizadas y se ha demostrado su papel en el desarrollo y progresión de la fibrosis tanto en modelos animales como en la utilización de líneas celulares de hepatocitos y CEH. Tal es el caso de la proteína nuclear (core) y las proteínas no estructurales NS3 y NS5 del virus de la hepatitis C.[13] Por su parte la proteína nuclear interacciona con elementos mitocondriales y favorece la acumulación de lípidos, lo cual en consecuencia induce la producción desbalanceada de EROs. Mientras que NS3 y NS5 se ha descrito aumentan la producción de procolágena I y III, así como una disminución de metaloproteasas.

De manera interesante, en reportes recientes se han documentado los cambios que se producen en la MEC posterior a la erradicación del virus de hepatitis C con el uso de antivirales de acción directa, el tratamiento usado en la actualidad.[20,43,44] En estos estudios se evaluó la regulación de procolágena III y pro-colágena IV (las cuales son un

reflejo de la formación de colágena III y IV), también los niveles séricos de los fragmentos C3M y C4M, indicadores de la actividad proteolítica de las MMPs sobre las mismas colágenas mencionadas.[43] Los resultados revelaron que los pacientes con F3 y cirrosis (Child Pugh A) mostraron una reducción significativa de pro-C3, C3M y C4M después de 12 meses de haber sido tratados, además el cociente pro-C3/C3M demostró un efecto a favor de la degradación de la colágena III. Por su parte, la evaluación de la MMP2, MMP9 y TIMP1 también mostraron un fenotipo de regresión, es decir que los eventos de fibrólisis ocurren después de 12 semanas de tratamiento con antivirales de acción directa.[45] No obstante, existe evidencia que la reversión de fibrosis no ocurre en todos los casos después del tratamiento con antivirales de acción directa.[45]

En hepatitis B, la proteína X (HBx) promueve la expresión de proteínas involucradas en la transición epitelio-mesénquima, remodelación de componentes de la MEC (colágena1a, α-SMA y MMP1, MMP2, MMP9 y MMP13), metabolismo de los hepatocitos e incluso la expresión de marcadores tumorales que indican la progresión de fibrosis a HCC.[46] Es importante enfatizar que todos los cambios producidos por las proteínas virales también conllevan una desregulación en el correcto funcionamiento de los hepatocitos y de las células productoras de MEC, debido al secuestro de la maquinaria para la generación de más partículas virales, lo cual abarca la producción de EROs y otros elementos de estrés celular,[47] así como también el reclutamiento de células de la respuesta inmunológica que en su proceso de control del virus propician generación de radicales libres, muerte celular y una exacerbación del microambiente estrés oxidativo/inflamación.[13,48]

Enfermedad hepática alcohólica

Como ya se ha descrito previamente la fibrosis hepática es de origen multifactorial y tiene relación causal de acuerdo con el agente agresor, en el caso del metabolismo del alcohol se produce una importante peroxidación lipídica obteniendo como resultado metabolitos como malondialdehído (MDA) y 4-hidroxi-nonenal (4-HNE) los cuales activan y potencian la función de las células estelares hepáticas. Las EROs son generadas a través de la cadena respiratoria por el citocromo P450 en la isoforma 2E1 (CYP2E1), son también derivados de la actividad de la xantino oxidasa y la NADPH (NOX).[5] Además, el acetaldehído producto también del metabolismo es capaz de inducir la expresión de los genes de colágena tipo 1 y la expresión de TGF-β1.[49] La formación de cuerpos apoptóticos derivados de la muerte celular programada (apoptosis) de los hepatocitos induce el reclutamiento de células de Kupffer dando lugar a la expresión de genes proinflamatorios y profibrogénicos, como TNF-α, IL-1, CXCL8/IL-8 y TGF-β1 activando las CEH.[49] Los mecanismos descritos pueden disminuir si el paciente deja de consumir bebidas alcohólicas, pero si el proceso de estrés oxidativo y de inflamación sostenida continúan se desencadena la producción de tejido cicatricial que compromete la arquitectura vascular del hígado hasta la evolución de cirrosis, caracterizada por formación de nódulos regenerativos del parénquima hepático rodeados de tabiques fibrosos que en su fase descompensada se caracteriza por el desarrollo de hipertensión portal con o sin presencia de insuficiencia hepática.[50]

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

De igual manera, en MASLD, se ha descrito en las etapas tempranas (esteatosis) un aumento en los marcadores de estrés oxidativo como son los productos de lipoperoxidación, mientras que la defensa antioxidante se encuentra abatida o disminuida de forma importante. La sobrecarga del tejido adiposo induce la resistencia a insulina, así como inflamación, promoviendo un desbalance en la secreción de adipocinas y otros mediadores inflamatorios, lo cual conduce a una inflamación sistémica de bajo grado.[5] Además, la resistencia a insulina condiciona a un desbalance en la glucosa y el metabolismo de lípidos, favoreciendo la presencia de ácidos grasos libres (FFA) en el sistema circulatorio.[51] A pesar de que las células de Kupffer son capaces de incorporar grandes cantidades de FAA, una sobrecarga promueve una transformación a un fenotipo inflamatorio, es decir, producen mediadores como IL-6, TNF-α, los cuales están asociadas a mantener el microambiente inflamatorio favoreciendo la progresión de la enfermedad.[51] De forma paralela se ha descrito que la producción de leptina (hormona derivada de los adipocitos) en

esta condición fisiológica promueve fibrosis, ya que induce un incremento de la expresión del gen de Col1a en cultivos de células estelares hepáticas humanas y de rata.[52]

Componentes de la matriz extracelular como indicadores de daño hepático

El diagnóstico oportuno de la etapa de fibrosis hepática es esencial para conocer el nivel de daño y poder implementar un manejo clínico oportuno, aunque es importante mencionar que usualmente la fibrosis no es valorada directamente, siendo utilizados solo criterios de funcionamiento hepático como herramientas de orientación médica, no obstante, el aumento o la baja de elementos de la biometría hemática y de las pruebas de función hepática (PFH) como la alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, proteínas totales, tiempo de protrombina, y conteo plaquetario, proveen información de que existe una posible alteración en los hepatocitos y, por lo tanto, un daño en el hígado, no obstante, por sí solos no determinan el grado de fibrosis.[53-55]

La combinación de varios parámetros ha permitido la implementación de distintos índices que facilitan tener una mejor evaluación del grado de fibrosis, algunos de los más conocidos son el índice APRI (considera niveles de AST y el número de plaquetas), este permite discriminar si existe fibrosis avanzada (>1) o si no se tiene fibrosis (<0.5). Mientas que el índice FIB-4 indica fibrosis leve o ausencia (>1.3) y fibrosis avanzada (cirrosis, >2.67). A nivel comercial está disponible Fibrotest, el cual considera en su algoritmo el uso de datos demográficos (edad y sexo), las concentraciones séricas de α_2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y GGT, permiten valorar por medio de una escala de 0-1, el nivel de fibrosis desde F0 a F4. Es importante mencionar que los índices son de gran ayuda como orientación de grado de fibrosis y son herramientas complementarias a los métodos más detallados de análisis como la biopsia hepática.[53-55] Por su parte la sensibilidad y especificidad de aquellos que permiten determinar etapas intermedias son moderados e incluso bajos, ya que la estandarización fue realizada con poblaciones específicas, y finalmente los puntajes varían de acuerdo con la hepatopatía que subyace.[56]

Los cambios histológicos relacionados con el aumento y distribución de fibras de colágena solo pueden ser observados mediante la biopsia hepática, que a la fecha se sigue considerando el estándar de oro, la cual adicionalmente brinda información sobre otros procesos como necrosis, inflamación y esteatosis.[54,57,58] Existen escalas para la clasificación de los grados de fibrosis como Metavir, Ishak y Knodell, todas denotan el desarrollo y progresión de fibrosis portal seguida por fibrosis con septos y por último la formación de nódulos.[54,57,58] Dentro de las técnicas histológicas de tinción para los grados de fibrosis se utiliza hematoxilina y eosina, tricrómica de Masson y rojo sirio. La correcta clasificación depende de la conjunción correcta de factores humanos como la correcta toma de muestra (tamaño, zona de toma, manejo), la experiencia del patólogo, la integración correcta de la historia clínica. Adicionalmente, habría que tomar en consideración el riesgo, y costos de la biopsia, además de que no se sugiere como un método de rutina para valorar la progresión o reversión de daño post manejo clínico, sino que se utiliza para casos donde se tenga duda del diagnóstico.[54,57,58] Sin embargo, por ser un método invasivo cada vez es menos frecuente su uso para valorar el manejo clínico.

Independientemente de la escala que se decida manejar y la etiología que haya causado el desarrollo de esta, la fibrosis se puede estratificar en 5 grados principales: F0: No hay fibrosis hepática o la existencia de una fibrosis hepática mínima; F1: Agrandamiento del tracto portal sin septos; F2: Agrandamiento del tracto portal con septos escasos; F3: Septos numerosos y fibrosis; F4: Cirrosis.[25]

Dentro de métodos de imagen diseñados para evitar el uso de biopsia y estimar cambios en el parénquima hepático se incluye la ultrasonografía, la tomografía computarizada o la resonancia magnética y la elastografía transitoria (Fibroscan), no obstante, algunos de estos métodos son de difícil aplicación, como es el caso en pacientes obesos, aunado a la falta de especificidad, no se permite una distinción entre esteatohepatitis y fibrosis.[54,57,58]

En los últimos años numerosos esfuerzos científicos y médicos en el mundo, han tratado de encontrar biomarcadores que puedan ser monitorizados y valorados de manera rutinaria utilizando una muestra sanguínea representativa.[59] Lo anterior teniendo en consideración el conocimiento de

que existen enzimas y proteínas que se acumulan o producen y que pueden estar implicadas en la síntesis o degradación de las colágenas y proteoglicanos, además de las moléculas resultantes del metabolismo de la colágena y citocinas profibrogénicas que están latentes en la fibrogénesis activa.[60]

Debido a que la colágena es uno de los más abundantes elementos de la MEC, se ha reportado que la procolágena I N-terminal (PINP) y la procolágena III (PIIINP)[61] se han utilizado como marcadores. Como elemento de la membrana basal se evalúan los niveles serológicos de la colágena tipo IV. Dentro de las glicoproteínas y polisacáridos de la MEC, el ácido hialurónico, laminina y YKL-40 (proteína tipo quitinasa) han sido evaluados para determinar la fibrosis en pacientes cirróticos (Child Pugh A, B, C) y otras hepatopatías.[59]

De igual manera los niveles de colagenasas y sus inhibidores han mostrado que pueden incorporarse como biomarcadores complementarios de los índices actuales, mejorando así la especificidad y sensibilidad de acuerdo con el grado de fibrosis y la entidad patológica.[10] Dentro de las MMP reportadas se encuentran la MMP2, la cual es secretada por las CEH, por sí sola posee una precisión de 92% en la determinación de fibrosis avanzada, mientras que el cociente MMP2/TIMP1 permite tener mejor estadificación del grado de fibrosis en pacientes con hepatitis C.[59] Así mismo, los niveles de MMP2 y MMP9 han sido sugeridos como biomarcadores en enfermedad hepática alcohólica, participando como activadores de TGF-β, IL-1β, TNF-α, MCP-3 u otras MMP, no obstante, su producción no necesariamente implica que estén activas.[10] Sin embargo, tanto las MMP como sus inhibidores no solo tienen participación en procesos patológicos hepáticos,[62] por lo cual debe de tenerse un panorama completo de la historia clínica del paciente.

Con los elementos antes descritos de la MEC se ha diseñado también un índice para la estatificación de fibrosis, el cual es llamado fibrosis hepática mejorada o (ELF, *enhanced liver fibrosis*), el cual toma en cuenta las concentraciones séricas de ácido hialurónico, PIIINP y TIMP1. Este índice se recomienda para la monitorización de fibrosis hepática en el curso de MASLD, hepatitis C y cirrosis. Los valores <7.7 indican no fibrosis o fibrosis hepática leve, mientas que valores de 7.7-9.7 sugieren fibrosis moderada, y los valores ≥9.8 indican fibrosis avanzada o cirrosis hepática, en los últimos dos casos las acciones a seguir indican la toma de una biopsia para confirmar el dato de este índice.[63,64]

Finalmente, es relevante mencionar que las citocinas y algunas otras proteínas también pueden ser utilizadas como indicadores de cambios de la MEC, tales como son TGF-β, proteína-4 microfibrilar, citoqueratina-18 y galectina-3, actualmente existe extensa información de la participación de estos elementos y otras citocinas de acuerdo al grado de fibrosis y la hepatopatía, brevemente los datos apuntan a que existe regulación diferencial de acuerdo al grado de fibrosis y el tipo de daño.[54,59]

Es importante señalar que nuestro grupo de trabajo en los últimos años ha estudiado a las proteínas de unión al factor de crecimiento insulinoide (IGFBPs) y a las MMP2, 7 y 9 en hepatitis C crónica, los resultados son muy prometedores indicando su participación en el proceso fibrogénico de acuerdo con la etapa de daño,[10,65] siendo biomarcadores potenciales de los estadios de la fibrosis hepática.

Tratamiento de la fibrosis hepática

El tratamiento de la fibrosis hepática se centra en eliminar el agente causal de la enfermedad hepática y tratar los síntomas para prevenir la progresión de la fibrosis a cirrosis. Es importante destacar que algunos casos de fibrosis hepática pueden ser reversibles si se trata la causa subyacente a tiempo.[38]

Medicamentos

En los últimos años, se han realizado varios estudios clínicos encaminados a encontrar estrategias para el control y reversión de la fibrosis hepática que incluyen el uso de suplementos como vitamina C, cafeína, uso de anticuerpos específicos para evitar el entrecruzamiento de la colágena (simtuzumab), fármacos (ácido urdesoxicolico, pirfenidona), uso de estrategias de regulación génica por medio de RNA no codificante, uso de células madre, uso de inmunomoduladores y antioxidantes, no obstante, a la fecha ninguno cuenta con aprobación por la FDA.[18,38]

Trasplante hepático

A la fecha, el único tratamiento aceptado para la cirrosis hepática es el trasplante hepático, sin embargo, existen limitantes para acceder a la intervención, como escasez de donadores, terapia

inmunosupresora de por vida y alto costo económico.[19,66,67]

Control de complicaciones

La monitorización y el tratamiento de las complicaciones asociadas, como la hipertensión portal y la ascitis, son importantes para prevenir la descompensación de la cirrosis.[67,68]

De acuerdo con lo antes descrito, en el hígado es necesario mantener la homeostasis entre la fibrogénesis y la fibrólisis de la MEC. A continuación, se describen factores importantes para el control de la fibrosis hepática y la promoción de la homeostasis hepática:

Antioxidantes: Los antioxidantes pueden ayudar a reducir el estrés oxidativo en el hígado, un factor que puede contribuir a la fibrosis. Alimentos ricos en antioxidantes, como frutas y verduras, pueden ser benéficos.[69] Además del uso de medicamentos y/o complementos como son silimarina, N-acetilcisteína, silibinina, cúrcuma, lactoferrina, resveratrol, omega-3, entre otros.[70,71]

Inflamación: La inflamación crónica juega un papel crucial en la progresión de la fibrosis hepática. Controlar la inflamación puede ayudar a prevenir la muerte de los hepatocitos y la activación de células hepáticas responsables de la producción excesiva de tejido conectivo.[38]

Estilo de vida saludable: Mantener un peso corporal saludable, evitar el consumo excesivo de alcohol y hacer ejercicio regularmente. Evitar el uso de elementos de herbolaria y suplementos alimenticios sin sustento médico o evidencia científica, todos son factores clave para prevenir o controlar la fibrosis hepática.[38,72,73]

Tratamiento de la enfermedad subyacente: La fibrosis hepática está asociada con enfermedades hepáticas crónicas, como enfermedad hepática por alcohol, MASLD, hepatitis virales, o enfermedades autoinmunes. Tratar la causa subyacente puede ayudar a controlar la fibrosis. Sin embargo, a la fecha no existe un medicamento específico para el tratamiento de la fibrosis, por lo que es necesario realizar más ensayos clínicos utilizando los fármacos que han mostrado mejoría, como la pirfenidona y nuevas moléculas para tener mejores terapias de acuerdo con el grado de fibrosis y al agente agresor.[73]

Monitoreo regular: En casos de enfermedades hepáticas crónicas, se recomienda un monitoreo regular mediante pruebas de función hepática y pruebas específicas de fibrosis para intervenir tempranamente si es necesario. Actualmente, no existen métodos rutinarios y accesibles para valorar la progresión o reversión del daño, por lo que la comunidad médica debe hacer énfasis en la necesidad de este tipo de herramientas para tener un diagnóstico rápido y confiable.[65,74]

Por lo anterior consideramos que es indispensable realizar estudios con enfoque holístico en referencia a las vías involucradas en la remodelación de la MEC que pueden inducir la fibrosis hepática, para conocer o dilucidar las combinaciones de los factores involucrados como: los diferentes tipos de fibroblastos, los componentes de la MEC, la inflamación y el estrés oxidativo que participan en el proceso fibrogénico, con la intención de generar nuevas estrategias que permitan mejorar el manejo clínico del paciente.

Referencias

1. Kuscuoglu D, Janciauskiene S, Hamesch K, Haybaeck J, Trautwein C, Strnad P. Liver - master and servant of serum proteome. Journal of hepatology. 2018;69(2):512-24.
2. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ekrem Yetiskul declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Chase Wehrle declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Faiz Tuma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
3. Damania A, Jain E, Kumar A. Advancements in in vitro hepatic models: application for drug screening and therapeutics. Hepatol Int. 2014;8(1):23-38.
4. Khurana A, Sayed N, Allawadhi P, Weiskirchen R. It's all about the spaces between cells: role of extracellular matrix in liver fibrosis. Ann Transl Med. 2021;9(8):728.
5. Arriazu E, Ruiz de Galarreta M, Cubero FJ, Varela-Rey M, Perez de Obanos MP, Leung TM, et al. Extracellular matrix and liver disease. Antioxid Redox Signal. 2014;21(7):1078-97.
6. Copes F, Pien N, Van Vlierberghe S, Boccafoschi F, Mantovani D. Collagen-Based Tissue Engineering Strategies for Vascular Medicine. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2019;7:166.
7. Kay EJ, Koulouras G, Zanivan S. Regulation of Extracellular Matrix Production in Activated Fibroblasts: Roles of Amino Acid Metabolism in Collagen Synthesis. Frontiers in oncology. 2021;11:719922.
8. Ortiz C, Schierwagen R, Schaefer L, Klein S, Trepat X, Trebicka J. Extracellular Matrix Remodeling in Chronic Liver Disease. Curr Tissue Microenviron Rep. 2021;2(3):41-52.
9. Kumaran V, Joseph B, Benten D, Gupta S. Integrin and extracellular matrix interactions regulate engraftment of transplanted hepatocytes in the rat liver. Gastroenterology. 2005;129(5):1643-53.
10. Martinez-Castillo M, Hernandez-Barragan A, Flores-Vasconcelos I, Galicia-Moreno M, Rosique-Oramas D, Perez-Hernandez JL, et al. Production and activity of matrix metalloproteinases during liver

fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. World J Hepatol. 2021;13(2):218-32.
11. Martinez-Castillo M, Altamirano-Mendoza I, Zielinski R, Priebe W, Pina-Barba C, Gutierrez-Reyes G. Collagen matrix scaffolds: Future perspectives for the management of chronic liver diseases. World J Clin Cases. 2023;11(6):1224-35.
12. Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Anil Kumar Reddy Reddivari declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
13. Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenobich D. Liver fibrosis and chronic viral hepatitis. Archives of medical research. 2007;38(6):644-51.
14. Suriawinata AA, Thung SN. Acute and chronic hepatitis. Semin Diagn Pathol. 2006;23(3-4):132-48.
15. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC medicine. 2014;12:159.
16. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. Clinical liver disease. 2021;17(5):365-70.
17. Berasain C, Arechederra M, Argemi J, Fernandez-Barrena MG, Avila MA. Loss of liver function in chronic liver disease: An identity crisis. Journal of hepatology. 2023;78(2):401-14.
18. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. World J Hepatol. 2023;15(6):755-74.
19. Ali S, Haque N, Azhar Z, Saeinasab M, Sefat F. Regenerative Medicine of Liver: Promises, Advances and Challenges. Biomimetics (Basel). 2021;6(4).
20. Rockey DC. Fibrosis reversal after hepatitis C virus elimination. Curr Opin Gastroen. 2019;35(3):137-44.
21. Beste LA. Concerns About Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C-Cause for Reassurance. JAMA Netw Open. 2019;2(6):e194757.
22. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2017;14(7):397-411.
23. Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2013;1832:1061-9.
24. Singal AK. Similarities and differences between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) & alcohol-associated liver disease (ALD). Transl Gastroenterol Hepatol. 2021;6:1.
25. Martinez-Castillo M, Altamirano-Mendoza I, Sanchez-Valle S, Garcia-Islas L, Sanchez-Barragan M, Hernandez-Santillan M, et al. Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption and alcoholic liver disease. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2023.
26. Ma Y, Lee G, Heo SY, Roh YS. Oxidative Stress Is a Key Modulator in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Antioxidants (Basel). 2021;11(1).
27. Breitkopf K, Godoy P, Ciuclan L, Singer MV, Dooley S. TGF-beta/Smad signaling in the injured liver. Z Gastroenterol. 2006;44(1):57-66.
28. Wong RJ, Kachru N, Martinez DJ, Moynihan M, Ozbay AB, Gordon SC. Real-world Comorbidity Burden, Health Care Utilization, and Costs of Nonalcoholic Steatohepatitis Patients With Advanced Liver Diseases. Journal of clinical gastroenterology. 2020.
29. Schütte K, Bornschein J, Kahl S, Seidensticker R, Arend J, Ricke J, et al. Delayed Diagnosis of HCC with Chronic Alcoholic Liver Disease. Liver Cancer. 2012;1:257.
30. Garbuzenko DV. Pathophysiological mechanisms of hepatic stellate cells activation in liver fibrosis. World J Clin Cases. 2022;10(12):3662-76.
31. Nokkeaw A, Thamjamrassri P, Tangkijvanich P, Ariyachet C. Regulatory Functions and Mechanisms of Circular RNAs in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. Cells. 2023;12(3).
32. Nishio T, Hu R, Koyama Y, Liang S, Rosenthal SB, Yamamoto G, et al. Activated hepatic stellate cells and portal fibroblasts contribute to cholestatic liver fibrosis in MDR2 knockout mice. Journal of hepatology. 2019;71(3):573-85.
33. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Advanced drug delivery reviews. 2017;121:27-42.
34. Aguiar CF, Correa-da-Silva F, Gonzatti MB, Angelim MK, Pretti MA, Davanzo GG, et al. Tissue-specific metabolic profile drives iNKT cell function during obesity and liver injury. Cell Rep. 2023;42(1).
35. Cui K, Yan G, Zheng X, Bai L, Wei H, Sun R, et al. Suppression of Natural Killer Cell Activity by Regulatory NKT10 Cells Aggravates Alcoholic Hepatosteatosis. Frontiers in immunology. 2017;8:1414.
36. Kinnman N, Francoz C, Barbu V, Wendum D, Rey C, Hultcrantz R, et al. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 2003;83(2):163-73.
37. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2017;31(2):129-41.
38. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Mendez-Sanchez N. Management strategies for liver fibrosis. Annals of hepatology. 2017;16(1):48-56.
39. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. Comprehensive Physiology. 2013;3(4):1473-92.
40. Wu XB, Tao R. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells. Hepatob Pancreat Dis. 2012;11(4):360-71.
41. Martinez-Castillo M, Hernandez-Barragan A, Flores-Vasconcelos I, Galicia-Moreno M, Rosique-Oramas D, Perez-Hernandez JL, et al. Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. World J Hepatol. 2021;13(2):218-32.
42. Consolo M, Amoroso A, Spandidos DA, Mazzarino MC. Matrix metalloproteinases and their inhibitors as markers of inflammation and fibrosis in chronic liver disease. Int J Mol Med. 2009;24(2):143-52.
43. Laursen TL, Villesen IF, Leeming DJ, Karsdal MA, Solund C, Tarp B, et al. Altered balance between collagen formation and degradation after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2021;28(2):236-44.
44. Mezina A, Krishnan A, Woreta TA, Rubenstein KB, Watson E, Chen PH, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis C patients. World Journal of Clinical Cases. 2022;10(17):5566-76.
45. Yamataka K, Chu PS, Koda Y, Taniki N, Morikawa R, Yoshida A, et al. Dynamics of type IV collagen 7S fragment on eradication of HCV with direct antiviral agents: Prognostic and metabolomic impacts. PLoS One. 2022;17(10):e0276925.
46. Ahodantin J, Lekbaby B, Bou Nader M, Soussan P, Kremsdorf D. Hepatitis B virus X protein enhances the development of liver fibrosis and the expression of genes associated with epithelial-mesenchymal transitions and tumor progenitor cells. Carcinogenesis. 2020;41(3):358-67.
47. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Tyurina DA, Ivanova ON, Kochetkov SN, Bartosch B, et al. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis. Oncotarget. 2017;8(3):3895-932.
48. Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. Hepatol Res. 2006;34(2):65-73.
49. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: A summary of the Ron Thurman Symposium. Hepatology. 2006;43:872-8.
50. Osna NA, Donohue TM, Jr., Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. Alcohol research : current reviews. 2017;38(2):147-61.
51. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaeys G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. Frontiers in medicine. 2021;8:615978.
52. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2020;158(7):1913-28.
53. Addolorato G, Vassallo GA, Mirijello A, Gasbarrini A. Diagnosis and Management of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Lights and Shadows. Neurotherapeutics 2019 17:1. 2019;17:127-41.
54. Chen Z, Ma Y, Cai J, Sun M, Zeng L, Wu F, et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2022;537:16-25.
55. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. World J Gastroenterol. 2006;12(23):3682-94.
56. Rosique-Oramas D, Martinez-Castillo M, Raya A, Medina-Avila Z, Aragon F, Limon-Castillo J, et al. Production of insulin-like growth

factor-binding proteins during the development of hepatic fibrosis due to chronic hepatitis C. Revista De Gastroenterologia De Mexico. 2020;85(4):390-8.
57. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349(9055):825-32.
58. C M, S M, G S. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. Journal of hepatology. 2019;70:273-83.
59. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. Future Sci OA. 2018;4(1):FSO250.
60. Wang Y, Pan W, Zhao D, Chen Y, Chen X, Xia H. Diagnostic Value of Serum Procollagen III N-Terminal Peptide for Liver Fibrosis in Infantile Cholestasis. Front Pediatr. 2020;8:131.
61. Ma HY, Dong L, Quan SZ, Li RY, Wang XR. Comparison of four markers of hepatic fibrosis and hepatic function indices in patients with liver cirrhosis and hepatoma. Ann Palliat Med. 2021;10(4):4108-21.
62. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuna JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. International journal of molecular sciences. 2020;21(24).
63. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. Journal of hepatology. 2013;59(2):236-42.
64. Younossi ZM, Felix S, Jeffers T, Younossi E, Nader F, Pham H, et al. Performance of the Enhanced Liver Fibrosis Test to Estimate Advanced Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2123923.
65. Martinez-Castillo M, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, Perez-Hernandez JL, Higuera-De la Tijera F, Santana-Vargas D, et al. Differential production of insulin-like growth factor-binding proteins in liver fibrosis progression. Mol Cell Biochem. 2020;469(1-2):65-75.
66. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley interdisciplinary reviews Developmental biology. 2019;8(3):e340.
67. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. Gastroenterología y Hepatología. 2008;31:439-46.
68. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis" Journal of hepatology. 2018;69(5):1207.
69. Galicia-Moreno M, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, Álvarez-Torres T, Falcón D, Higuera-De La Tijera F, et al. Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;2016.
70. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. International journal of molecular sciences. 2015;16(11):26087-124.
71. Zhang CY, Liu S, Yang M. Antioxidant and anti-inflammatory agents in chronic liver diseases: Molecular mechanisms and therapy. World J Hepatol. 2023;15(2):180-200.
72. Alukal JJ, Thuluvath PJ. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. Hepatology international. 2019;13(5):534-45.
73. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis - Fact or fantasy? Hepatology. 2006;43(2):S82-S8.
74. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2004;10(18):2740-3.

Microbiota y Fibrosis Hepática

Autor:
Prof. Manuel Romero-Gómez, MD., PhD.*
Coautores:
Douglas Maya-Miles, PhD., MSc.**, Antonio Gil-Gómez, PhD., MSc.***

*Jefe de la Sección de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, HUVR; Profesor de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla; Director del Programa de Investigación Traslacional en Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias, IBiS; Presidente de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. (ORCID 0000-0001-8494-8947).
**Investigador postdoctoral. Grupo SeLiver. Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US) y CIBEREHD, ISCIII. (ORCID 0000-0002-0669-6526).
***Investigador postdoctoral contrato "Sara Borrell". Grupo SeLiver. Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US) y CIBEREHD, ISCIII. (ORCID 0000-0001-9622-1761).

Introducción

El microbioma humano. Disbiosis en la salud y la enfermedad

La microbiota es un ecosistema complejo formado por una amplia variedad de microorganismos como arqueas, protistas, hongos, virus y, las más estudiadas hasta el momento; bacterias, que viven en un determinado nicho biológico. Por el contrario, la definición de microbioma es más amplia e incluye también la información genética del colectivo, los metabolitos, los elementos estructurales y el entorno que influyen en el nicho biológico. Se estima que billones de microorganismos coexisten en el tracto gastrointestinal en simbiosis entre ellos y con el cuerpo humano, estando involucrados en muchos procesos fisiológicos, incluyendo la digestión, el metabolismo y la función inmune.[1]

La composición del microbioma intestinal es dinámica, con alta variación intra e interindividual a lo largo del tiempo influenciada por diferentes factores, incluido el modo de parto, la dieta, la edad, la genética y las exposiciones ambientales.[2] Un microbioma intestinal sano se caracteriza por una comunidad diversa de microorganismos, con cuatro filos principales que dominan el ecosistema: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria; los dos primeros representan 90% del total de microrganismos y muestran altos niveles de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.[3] Múltiples factores, incluidos los hábitos alimentarios y el uso de antibióticos, pueden alterar el equilibrio de este ecosistema, lo que provoca disbiosis, la cual se caracteriza por una reducción de la diversidad de microorganismos y un crecimiento excesivo de bacterias dañinas, deterioro de la función de la barrera intestinal y alteración del equilibrio entre el huésped y el microbioma. La disbiosis se ha asociado con diversas enfermedades, dentro y fuera del tracto gastrointestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares y neurovasculares, así como enfermedades hepáticas.

Características anatómicas del eje intestino-hígado

El concepto eje intestino-hígado se refiere al complejo sistema de comunicación bidireccional entre el intestino, su microbiota y el hígado. El intestino y el hígado están conectados por la vena porta, que es responsable del transporte de nutrientes y metabolitos microbianos absorbidos por vía entérica desde el intestino al hígado. A la inversa, el hígado también puede modular la función intestinal mediante la secreción de ácidos biliares, IgA y moléculas antimicrobianas en el intestino, que a su vez regulan la composición de la microbiota. El eje intestino-hígado desempeña un papel crucial en la regulación de muchos procesos fisiológicos, incluidos el metabolismo, la función inmune y la homeostasis energética. La desregulación de este eje puede provocar cambios en la composición y función de la microbiota intestinal, alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares y cambios en la función de la barrera intestinal e influir en las respuestas inmunitarias intestinales y hepáticas.[4]

Además, tres barreras principales en el intestino impiden la translocación de microorganismos y antígenos a la circulación portal: a) la capa mucosa, que separa las bacterias luminales de las células intestinales, está compuesta de dos capas; la interna, desprovista de bacterias debido a la secreción de péptidos antimicrobianos por las células epiteliales y de Paneth, y la externa, que sirve como fuente de nutrientes y fijación para las bacterias.[5,6] Su composición está regulada por la microbiota y los cambios en esta última modifican la permeabilidad y susceptibilidad a las infecciones;[7] b) la barrera epitelial, que restringe físicamente el paso de microorganismos mediante uniones adherentes y uniones estrechas entre enterocitos, células caliciformes y enterocromafines; c) la barrera vascular intestinal, ubicada anatómicamente debajo de la capa epitelial. Está formada por células endoteliales y una red de células gliales y pericitos e impide la diseminación sistémica de microorganismos, incluso si las barreras mucoepiteliales están comprometidas.[8] La alteración de esta barrera se ha asociado con translocación bacteriana, de manera independiente a la presencia de hipertensión portal en modelos de cirrosis. Datos recientes sugieren que el agonismo de FXR en el contexto de NASH y cirrosis podría ser beneficioso en parte al reducir la permeabilidad de la barrera mediante la activación de WNT/B-catenina.[9,10] Por último, existe una barrera inmunitaria que ayuda a mantener la homeostasis mediante una respuesta tolerogénica que involucra a células dendríticas de la lámina propia CD103+ y células M, Tregs y Th17 en la interfaz de la mucosa que controlan la liberación de diversas citocinas como IL-33, IL-10, IL-22 y TGF-β.[11]

Metabolitos de origen microbiano que influyen en la fibrosis

El hígado, incluso en un estado saludable, se ve continuamente desafiado por el estrés metabólico inducido por el microbioma intestinal, cuyos metabolitos contribuyen significativamente (hasta 10%) al conjunto de moléculas presentes en la circulación sistémica humana, presentando un efecto bioactivo sistémico con funciones tanto inflamatorias como metabólicas; entre ellos:

Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs): el acetato, el propionato y el butirato, los SCFAs más comunes, se producen mediante la fermentación de la fibra dietética por la microbiota intestinal y sirven como fuente de energía esencial tanto para las bacterias como para el huésped. El reconocimiento de SCFAs en el intestino promueve la liberación del péptido YY y GLP1, lo que establece una conexión adicional entre el microbioma intestinal, la obesidad, la resistencia a la insulina y la NAFLD.[12] Además, se transportan al hígado a través de la vena porta, donde pueden afectar el metabolismo de los lípidos y la glucosa, reducir la inflamación y mejorar la sensibilidad a la insulina al regular indirectamente la expresión genética.[13] Un estudio reciente mostró una mejora en los niveles de ALT, AST y colesterol en pacientes con NASH que seguían una dieta rica en fibra, probablemente debido a un aumento en la abundancia de bacterias productoras de butirato.[14] De hecho, el butirato ha demostrado efectos antifibróticos al suprimir la señalización de TGF-β no canónica en las células estrelladas hepáticas.[15]

Ácidos biliares: sintetizados y almacenados en la vesícula biliar, son intermediarios directos en la comunicación intestino-hígado. Después de una comida, se secretan en el duodeno, desempeñando un papel en el metabolismo del colesterol y la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. También son importantes moléculas de señalización que re-

gulan el metabolismo y la inflamación.[16] Si bien los ácidos biliares pueden influir en la composición de la microbiota intestinal, esta última influye en el metabolismo de los ácidos biliares a través de la desconjugación y deshidroxilación (y otras modificaciones como la epimerización, esterificación y desulfatación), transformando los ácidos biliares primarios en secundarios (principalmente ácido desoxicólico y litocólico), cambiando finalmente el tamaño y la composición del conjunto de ácidos biliares. La disbiosis induce una disminución de los ácidos biliares secundarios, lo que reduce la activación de FXR y TGR5, con impacto a varios niveles, como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la permeabilidad intestinal, la translocación bacteriana y el crecimiento excesivo, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad. En este contexto, los pacientes con cirrosis mostraron menor abundancia de grupos bacterianos con capacidad 7 α-deshidroxilante, y los pacientes con MASLD mostraron mayores especies de ácidos biliares citotóxicos en suero e hígado.[17,18] Estudios recientes han contribuido a aumentar el conocimiento sobre el papel específico de la microbiota y las modificaciones en los ácidos biliares en la fibrosis hepática.[19,20,21]

Etanol endógeno: la fermentación sacarolítica y la alimentación cruzada microbiana pueden producir etanol durante la digestión de los carbohidratos. En pacientes con MASH o enfermedad hepática avanzada se han demostrado niveles elevados de bacterias productoras de etanol, junto con niveles elevados en la circulación sistémica y el aliento, pero también en la vena porta.[22] Cuando se metaboliza, el etanol se convierte en acetaldehído, que se acumula y es tóxico incluso en pequeñas cantidades. El daño causado por estos metabolitos implica: toxicidad directa en las células hepáticas, translocación bacteriana debido a la alteración de la barrera intestinal y señalización de NF-kB en las células periféricas, todo ello induce inflamación del hígado y estrés oxidativo, que activa las células estrelladas hepáticas quiescentes.

Aminoácidos: pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal para producir metabolitos como el N-óxido de trimetilamina (TMAO), el cual induce esteatosis hepática, reduce la tolerancia a la glucosa y ha sido relacionado con enfermedades cardiovasculares.

Hepatotoxinas de origen microbiano: La disbiosis y el aumento de la permeabilidad intestinal favorecen la translocación de microorganismos y sus subproductos como el ADN libre o componentes de la pared celular (LPS, peptidoglicanos, ADP-heptosa o ácido lipoteicoico).[23] Incluso pequeñas cantidades de estos PAMPs (patógenos asociados a patrones moleculares) activan la respuesta inmune innata y adaptativa a través de células dendríticas y macrófagos residentes en los tejidos a través de receptores tipo Toll y Nod, activando una cascada inflamatoria que induce la fibrogénesis a través del inflamasoma NLRP3.[24] Sin embargo, la fibrosis también puede desencadenarse mediante la activación de estos receptores en los hepatocitos o directamente en las células estrelladas del hígado.

Los mecanismos que inducen fibrosis en los que intervienen metabolitos de origen microbiano se representan en la **FIGURA 1**.

Directrices de práctica: fibrosis hepática y microbiota

Disbiosis en la fibrosis hepática: ¿asociación o causalidad?

Los cambios en el microbioma intestinal se observan con frecuencia en pacientes que padecen afecciones hepáticas crónicas, especialmente en cirrosis, donde la pérdida de homeostasis en el tejido linfoide asociado al intestino colabora en la progresión de la enfermedad hepática crónica avanzada, lo que lleva a una disminución de la diversidad bacteriana y al sobrecrecimiento de bacterias del intestino delgado (SIBO).[25,26] La microbiota de los pacientes con cirrosis tiende a estar enriquecida en *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* y *Streptococacceae* y presenta niveles más bajos de *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroidetes*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* y *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) independientemente de la etiología causante. La progresión de cirrosis compensada a descompensada puede inducir cambios adicionales en el microbioma, incluidos: 1) Aumento de la abundancia relativa de *Enterobacteriaceae* (p. ej., *Escherichia coli* y *Klebsiella*), *Enterococcaceae* (p. ej., *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), *Streptococcaceae*, y *Veillonellaceae* (p. ej., *Veillonella atypical*, *V. dispar*); y 2) Niveles relativos más bajos de taxones potencialmente beneficiosos como *Lachnospiraceae* (p. ej., *Eubacterium eligens* y *E. rectale*)

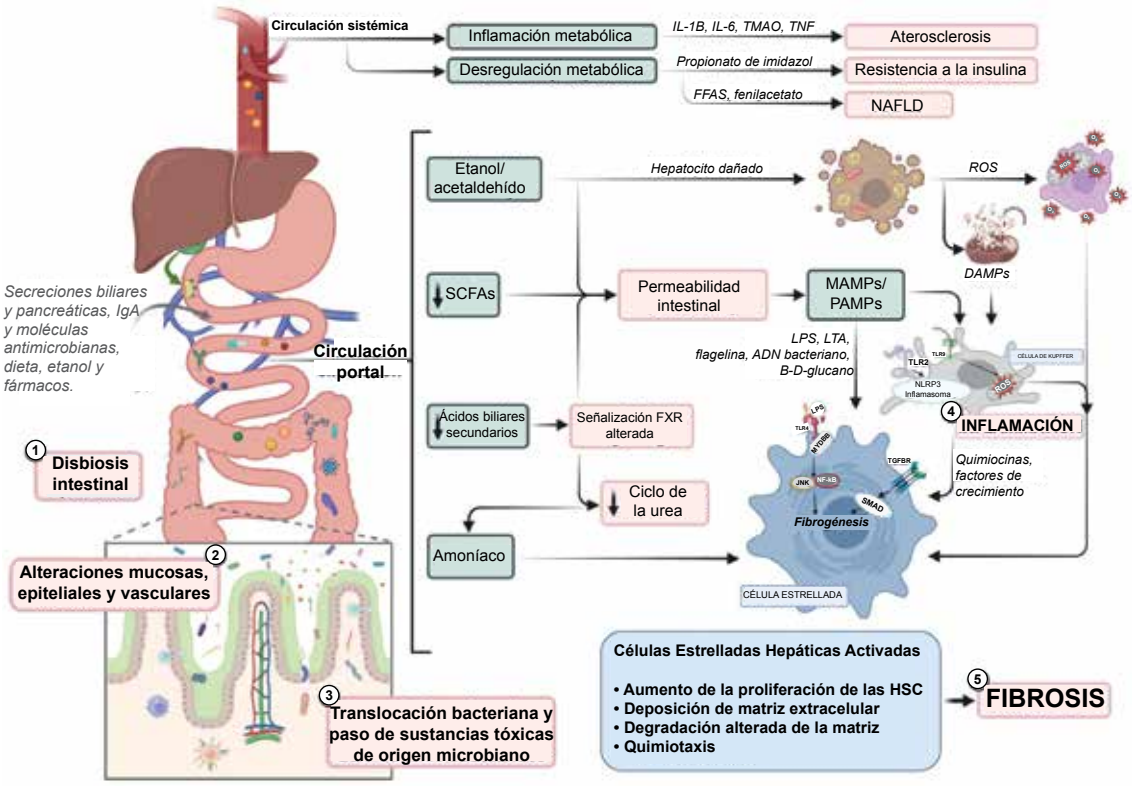


FIGURA 1. Mecanismos de fibrogénesis mediados por el eje intestino-hígado.

La microbiota intestinal, modulada por varios factores, produce y regula varios metabolitos que contribuyen, directa e indirectamente, a la inflamación intestinal y hepática y a la activación de las células estrelladas hepáticas.

TMAO: Óxido de trimetilamina; TLR: Receptor Toll-like; FFA: Ácidos grasos libres; ROS: Especies reactivas de oxígeno; LPS: Lipopolisacárido; LTA: Ácido litocólico; DAMP: Patrón molecular asociado a daños; MAMP: Patrón molecular asociado a microbios; PAMP: Patrón molecular asociado a patógenos.

y *Ruminococcaceae* y otras familias de bacterias como *Desulfovibrionaceae* (p. ej., *Bilophila wadsworthia*) y *Clostridiaceae* (p. ej., *Clostridium botulinum*, *C. leptum*, *C. methylpentosum*).[27,28] La carga tumoral del HCC relacionado con el VHB también se ha asociado con la presencia de microbios intestinales específicos independientemente de la cirrosis, que se distinguen por el enriquecimiento de *Bacteroides*, *Lachnospiracea incertae sedis*, y *Clostridium XIVa* en pacientes con HCC no pequeño.[29] El ACLF relacionado con el VHB también se ha asociado con cambios específicos en la diversidad microbiana vinculada a la progresión (aumento de la abundancia de *Enterococcus*) o la regresión (aumento de la abundancia de *Faecalibacterium*) de la enfermedad.[30] Los análisis de especies virales y fúngicas en las últimas etapas de la enfermedad hepática crónica son escasos y, hasta la fecha, están menos claramente relacionados con las características de la cirrosis y los resultados generales.[31] Algunos bacteriófagos, incluidos los de *Streptococcus*, *Faecalibacterium* y *Lactobacillus*, pueden ser importantes para el desarrollo de ciertos resultados como la encefalopatía hepática mínima y la función cognitiva.[32] Un análisis de la población de hongos intestinales realizado en pacientes cirróticos ha revelado niveles más bajos de *Candida albicans* en el grupo de pacientes hospitalizados junto con algunos cambios en los niveles del filo fúngico *Ascomycota* que podrían ser útiles para predecir la hospitalización en comparación con los niveles del filo bacteriano *Bacteroidetes*.[33] Los hongos patógenos oportunistas de género *Malassezia y Candida* también se han asociado recientemente con pacientes con HCC en comparación con controles sanos y pacientes cirróticos.[34] La restauración parcial de la microbio-

ta intestinal después del trasplante de hígado indica que estos cambios profundos en el microbioma están relacionados, al menos en parte, con una enfermedad hepática avanzada y no con el factor etiológico que la causó.[35]

Numerosos estudios de asociación investigan cambios en la composición microbiana en las primeras etapas de la aparición de una enfermedad hepática crónica. Los pacientes con MASLD presentan un perfil de microbiota claramente diferente en comparación con los controles sanos, independientemente de la progresión de la enfermedad hepática tanto en pacientes obesos como delgados. También en los pacientes con ALD, el alcohol es capaz de modificar el microbioma antes de iniciarse el desarrollo de la enfermedad hepática.[36] Esta característica no es exclusiva de las enfermedades hepáticas crónicas provocadas por alteraciones metabólicas y podría ser relevante también en otras condiciones hepáticas crónicas.[37] La aparición y progresión de las hepatitis virales también van acompañadas de una disminución significativa en la diversidad microbiana intestinal[38] e incluso la hepatitis autoinmune podría verse influenciada por la composición microbiana.[39] La microbiota intestinal alterada se considera un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad hepática, pero no está claro si es un factor causal. Los estudios realizados hasta ahora con el objetivo de evaluar si los cambios en las comunidades bacterianas pueden vincularse con la fibrosis histológicamente confirmada, no han logrado asociar de manera reproducible un tipo(s) específico(s) de bacteria(s) con la presencia o el desarrollo de fibrosis. Las razones detrás de esta heterogeneidad aún no están claras, pero podrían incluir, entre otras: 1) Especificidad etiológica; 2) Intrincada interacción dinámica de los microbios con condiciones antropométricas (étnicas), conductuales (p. ej., consumo de alcohol, dieta) y comorbilidades (p. ej., diabetes, síndrome metabólico, obesidad) que probablemente influyan en la progresión de la enfermedad y; 3) El hecho de que la mayoría de los estudios utilizan análisis basados en 16s para interrogar a las poblaciones microbianas, lo que solo informa de su complejidad, pero no puede revelar su perfil funcional completo. Probablemente, la MASLD sea la etiología en la que se han realizado la mayoría de estos estudios, ya que habitualmente se requiere una biopsia hepática para el diagnóstico. Hasta ahora, los estudios que incluyen una evaluación cuidadosa de la fibrosis han demostrado: 1) Niveles más altos de *Bacteroides* y *Ruminococcus* y niveles más bajos de *Prevotella* en pacientes MASLD con fibrosis significativa.[40] 2) Una menor proporción de *Ruminococcus obeum* CAG:39 fecal y *Eubacterium rectale* asociadas a fibrosis avanzada histológicamente confirmada en pacientes con MASLD.[40,41] 3) Proporciones más bajas de *Ruminococcaceae* junto con proporciones mayores de *Veillonellaceae* asociadas con la gravedad de fibrosis MASLD.[42] Un estudio reciente en una cohorte grande con pacientes hispanos NAFLD (N = 217), en el que se utilizó un análisis metagenómico completo para descifrar la población bacteriana y una elastografía transitoria controlada por vibración como lectura de la presencia de fibrosis significativa, mostró una asociación entre la fibrosis y el descenso de *Parabacteroides distasonis* y un enriquecimiento de *Prevotella* y *Holdemanella*, junto con cambios en varias vías bacterianas relacionadas con la progresión de la enfermedad como el ciclo de la urea y la síntesis de vitaminas B.[43] Los pacientes con MASLD con fibrosis hepática en las etapas F2 a F4 sin obesidad parecen tener también una firma distintiva del microbioma fúngico (micobioma) fecal, ya que el plasma está enriquecido en anti-*Candida albicans* IgG.[44] Curiosamente, los pacientes con ALD con enfermedad avanzada también muestran menor diversidad fúngica con crecimiento excesivo de *Candida* y un aumento de anticuerpos séricos anti-*Saccharomyces cerevisiae* asociados con mayor mortalidad.[45] La diversidad viral también disminuye en pacientes con MASLD y fibrosis significativa. Los bacteriófagos, y más específicamente varios fagos de *Lactococcus*, estaban presentes con menos frecuencia en pacientes con enfermedad más grave.[46] Es posible que este último resultado deba interpretarse con cautela, ya que los niveles de fagos de *Lactococcus* se correlacionan fuertemente con el consumo de alcohol.[47]

Aproximaciones enfocadas en el microbioma para el tratamiento de la fibrosis hepática

Los datos acumulados procedentes principalmente de estudios preclínicos apoyan que la disbiosis intestinal es un factor de riesgo para la progresión de

la enfermedad hepática mucho antes de la aparición de la cirrosis, especialmente en MASLD y ALD.

Los **probióticos, prebióticos y simbióticos** son probablemente la primera estrategia con un claro impacto en la composición microbiana intestinal que se ha utilizado en medicina, especialmente para el tratamiento de trastornos intestinales. Los **probióticos** son microorganismos vivos con conocidos beneficios para la salud, que generalmente pueden mejorar o restaurar un microbioma intestinal bien equilibrado. Los **prebióticos** son componentes alimentarios no digeribles que promueven el crecimiento y la supervivencia de bacterias beneficiosas a través de la fermentación intestinal. En otras palabras, nutren a las bacterias intestinales beneficiosas, fomentando un entorno microbiano saludable. Ejemplos de prebióticos incluyen inulina, avena cruda, pectina y otros carbohidratos sin refinar no digeribles. **Simbiótico** es un término utilizado cuando el tratamiento propuesto combina probióticos y prebióticos en un solo producto. Esta combinación generalmente tiene como objetivo mejorar la supervivencia de cepas bacterianas vivas específicas en todo el tracto gastrointestinal, donde ejercerán su función beneficiosa. Los prebióticos comunes utilizados en los suplementos simbióticos incluyen la inulina y los oligosacáridos no digeribles de fructosa o xilosa. Las cepas probióticas comunes incluyen bacterias de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacilli*. Varios estudios en modelos preclínicos demuestran ambas cepas en varios trastornos hepáticos junto con bacterias adicionales de otros géneros, incluidas *Akkermansia*, *Parabacteroides y Desulfovibrio*, entre otras.[48,49] Se ha demostrado que las cepas relacionadas con el género *lactobacillus* pueden aliviar la barrera intestinal y la lesión hepática inducidas por el alcohol, prevenir el daño hepático y la fibrosis en modelos colestásicos de ratones y disminuir los marcadores inflamatorios y fibróticos en modelos de MASLD. *Parabacteroides distasonis* alivia la obesidad y las disfunciones metabólicas mediante la producción de succinato y ácidos biliares secundarios y mejora la fibrosis hepática inducida por dietas con deficiencia de tioacetamida (TAA), metionina y colina (MCD). Se ha demostrado que *Akkermansia muciniphila* disminuye el aumento de peso, la esteatosis hepática y la lesión hepática inducida por dietas ricas en grasas y puede mejorar la ALD experimental a través de sus efectos moduladores sobre la barrera vascular intestinal.[50] Los efectos de la inulina para mejorar la salud se atribuyen a su papel en la regulación de la microbiota intestinal al promover el crecimiento de probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y otras especies que podrían ser importantes en la progresión de MASLD como las relacionadas con el género *Megamonas*.[51] Un metanálisis reciente que incluyó un total de 41 RCTs (18 probióticos, 17 simbióticos y 6 prebióticos) en pacientes con MASLD concluyó que estas estrategias mejoraron significativamente la esteatosis hepática (medida mediante clasificación ecográfica) (SMD: 4.87; [IC *intervalo de confianza*] 95%): 3.27, 7.25) pero mostró una mejora mucho más modesta en las enzimas hepáticas, incluida la alanina transaminasa (SMD: −0.86 U/L; IC 95%: −1.16, −0.56 U/L), aspartato transaminasa (SMD: −0.87 U/L; IC 95%: −1.22, −0.52 U/L), y gamma-glutamil transferasa (SMD: −0.77 U/L; IC 95%: −1.26, −0.29 U/L) y fibrosis hepática, que se midió mediante VCTE (SMD: −0.61 kPa; IC 95%: −1.12, −0.09 kPa).[52]

El trasplante de microbiota fecal (FMT) modula el microbioma intestinal mediante un trasplante fecal procedente de un donante (normalmente un individuo sano) al paciente. Los estudios de FMT realizados en seres humanos han demostrado que es relativamente seguro cuando se realiza de manera adecuada y capaz de modificar la composición microbiana intestinal y afectar el estado metabólico de los receptores. FMT muestra algunos resultados prometedores en estudios iniciales preclínicos y clínicos destinados a tratar trastornos metabólicos estrechamente relacionados con la enfermedad hepática crónica como la obesidad y la DMT2.[53] Un RCT reciente ha demostrado que el FMT autólogo después de un programa de pérdida de peso inducido por una dieta puede incluso ayudar a mantener el perfil metabólico beneficioso durante un período de tiempo más largo en el mismo sujeto.[54] Sin embargo, este proceso parece depender en gran medida del estado metabólico del donante y de la composición microbiana del receptor.[55] Numerosos ensayos clínicos han abordado el trasplante de microbiota fecal en pacientes con enfermedad crónica avanzada, con algunos datos positivos. No obstante, los datos sobre sus efectos antifibróticos son aun escasos. Estudios recientes en ambos modelos experimentales de MASLD indican su capacidad para mejorar la fibrosis hepática y la inflamación mediante la regulación del estrés oxidativo.[56] Curiosamente, un

pequeño ensayo también ha demostrado efectos similares en pacientes en los que un FMT procedente de individuos veganos sanos y de pacientes que padecían MASLD pudo mejorar hasta cierto punto la necroinflamación histológicamente.[57]

En general, las estrategias destinadas a modificar la composición microbiana o los metabolitos derivados del microbioma en modelos preclínicos muestran un efecto beneficioso, especialmente en las características relacionadas con el control de peso, acumulación de grasa, inflamación y alteraciones metabólicas relacionadas, como el control glucémico.[68] Los resultados en los pacientes son prometedores, pero aún se requiere demostrar mejor el beneficio para el hígado de los pacientes al incluir criterios de valoración más estrictos (biopsia hepática) y lecturas más específicas para la fibrosis, incluidas solo en algunos de ellos (resumidos en el **CUADRO 1**). Hasta la fecha, ninguno de los 3 estudios que incluyen biopsias hepáticas pareadas y cuyos resultados han sido publicados ha podido demostrar una mejora histológica de la fibrosis, criterio de referencia en ensayos clínicos destinados a desarrollar terapias antifibróticas. Por ello, son necesarios más estudios que incluyan biopsias hepáticas pareadas para determinar si esta estrategia se puede utilizar o no para tratar directamente la fibrosis hepática.

Comentarios finales y perspectivas futuras

La relación entre el intestino y el hígado implica un delicado equilibrio entre la microbiota, sus metabolitos y la inmunidad. Un eje intestino-hígado alterado contribuye al desarrollo de fibrosis hepática a través de alteraciones en el microbioma, cambios en los metabolitos derivados de microbios, aparición de translocación y endotoxemia debido al daño de la barrera intestinal y cambios en las hormonas y la señalización de los ácidos biliares. Estos cambios conducen a alteraciones inmunes y metabólicas que inducen esteatosis, inflamación y fibrosis. Sin embargo, aún no está claro hasta qué punto la microbiota exacerba la progresión de la fibrosis o la enfermedad hepática per se estimula cambios en la microbiota. El conocimiento existente se basa en gran medida en estudios transversales o de casos y controles, capaces de mostrar asociaciones potenciales, pero falta causalidad debido a factores de confusión inherentes a la afección. Además, determinar una microbiota saludable es un desafío porque es muy dinámica y está influenciada por factores como el estilo de vida, historial médico y genética del huésped; por tanto, la selección de cohortes de control también es una gran fuente de sesgo. Teniendo en cuenta todos estos factores, emparejar a los participantes únicamente según el sexo y la edad parece insuficiente. Los esfuerzos de investigación longitudinal en curso son prometedores para desentrañar la contribución de las comunidades bacterianas intestinales al desarrollo de la fibrosis hepática.

La nutrición personalizada es un área emergente que permitirá dietas adaptadas al paciente en diversos entornos clínicos, ya que las recomendaciones dietéticas generales pueden tener una eficacia limitada debido a diferencias en la microbiota. Sin embargo, la falta de estándares de investigación unificados junto con otras limitaciones experimentales ha llevado a una falta de reproducibilidad, lo que limita el impacto de dichos estudios. No obstante, los esfuerzos en curso para desarrollar tratamientos eficaces para la enfermedad hepática dirigidos al eje intestino-hígado son prometedores. Además, los enfoques multiómicos actuales están produciendo biomarcadores predictivos no invasivos que serán componentes cruciales de la futura medicina de precisión. Sin embargo, se necesitan más estudios debido a ciertas controversias en nutrientes/microorganismos específicos. Los tratamientos dirigidos a la microbiota deben ser específicos del contexto de la enfermedad y de la microbiota basal del paciente.

CUADRO 1. Ensayos clínicos dirigidos a la microbiota, incluida la lectura de la fibrosis hepática.

	Identificación del ensayo	Tratamiento	Lectura	Etiología
FMT	NL4189 (NTR4339)	Dos brazos: Donante vegano magro (alogénico n = 10) vs., propio (autólogo n = 11) FMT tres veces a intervalos de 8-semanas	Biopsia de hígado (6 meses)	MASLD
Pre	NCT03184376	Un brazo: Orafti P95 (extracto de oligofructosa) 8 g al día por 12 semanas seguidas de 16 g al día por 24 semanas vs., placebo isocalórico por 24 semanas	Biopsia de hígado (9 meses)	MASLD
Pro	NCT04520724	Un brazo: Sustituir el pan existente para dos comidas con bollos altos en fibra	VCTE (2 meses)	MASLD
	NCT01791959	Dos brazos: (Protexin): cápsula vegetal con 2 x 10^7 UFC de 7 bacterias (*L. casei, L. rhamnosus, S.thermophilus, B. breve, L. acidophilus, B. longum, y L.bulgaricus*) + fructooligosacárido + estearato de magnesio	VCTE	MASLD
	KCT0001588	Mezcla de probióticos (*L. acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5, *L. paracasei* CBT LPC5, *P. pentosaceus* CBT SL4, *B. lactis* CBT BL3 & *B. breve* CBT BR3) vs., placebo	VCTE	MASLD
	-	Coctel de probióticos por 12 semanas	VCTE	MASLD
Syn	NCT03528707/ NCT03434860	Biomasa probiótica "Symbiter Omega" suplementada con aceite de lino y germen de trigo (250 mg de cada uno, concentración de ácidos grasos omega-3 1-5%) por 8 semanas	2D-SWE (2 meses)	MASLD
	NCT00870012	Fórmula probiótica y prebiótica Lepicol vs., tratamiento estándar	VCTE (6 meses)	MASLD
	NCT01680640	Fructo-oligosacárido 4 g/dos veces al día más *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* con 10 billones como mínimo CFU/día(1 cápsula por día) vs., maltodextrina	ELF & NFS (12 meses)	MASLD
	-	*Bifidobacterium longum* con fructo-oligosacárido (Fos) vs., placebo	Biopsia de hígado (6 meses)	MASLD

Abreviaturas: FMT: Trasplante de Microbiota Fecal; Pre: Prebiótico; Pro: probiótico; Syn: Synbiótico CFU: Unidades de formación de colonias; VCTE: Elastografía transitoria controlada por vibración; ELF: Prueba de fibrosis hepática mejorada; 2D-SWE: Elastografía por onda de corte 2D; NFS: Puntuación de fibrosis NAFLD; MASLD: Enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo. Δ: Diferencia entre la basal y final del tratamiento.

Resultados	N	Fuente
Control (p = 0.39): 0.9 ± 0.7 a 1.2 ± 0.8 Tratados (p = 0.10): 1.2 ± 0.9 a 1.6 ± 0.7	21	Witjes et al. 2020.[58]
No-significativos (datos brutos no disponibles)	14	Bomhof et al. 2019.[59]
Basal: 6.0 (CI: 5.4-6.7) kPa Fin del tratamiento: 5.3 (CI: 5.0-6.1) kPa media Δ: -0.7 p=0.20	29	Stachowska et al. 2022.[60]
Control: 7.92 ± 2.1 a 7.16 ± 2.0 media $\Delta(CI_{95\%})$: −0.77 (−1.32, −0.22) Tratados: 9.36 ± 1.9 a 6.38 ± 1.5 media $\Delta(CI_{95\%})$: − 2.98 (−3.6, −2.37) p = < 0.001	52	Eslamparast et al. 2014.[61]
Control: 6.8 ± 3.4 kPa a 6.2 ± 2.8 kPa (p = 0.14) Tratados: 9.7 ± 16.2 kPa a 6.2 ± 2.5 kPa (p = 0.22)	68	Ahn et al. 2019.[62]
Control: 6.8 ± 0.2 a 5.9 ± 0.2 (p = ns) Tratados: 6.7 ± 0.3 a 5.2 ± 0.2 (p ≤0.05)	75	Manzhalii et al. 2017.[63]
Control: 7.28±0.22 a 7.14±0.26; p=0.396) Tratados : 7.16±0.2 a 6.76 ±0.22; p=0.052)	58	Kobyliak et al. 2018.[64] Kobyliak et al. bis 2018.[65]
Control (p = ns) Basal: 8.8 (IQR: 5.2-11.5) kPa; media Δ (IQR): 0 (-2.5 to -0.9) p = ns Tratados (p = ns): Basal: 8.0 (IQR 6.2 a 12.0) kPa mediaΔ (IQR):- -0.7 (-2.0 a 0) p = ns	20	Wong et al. 2013.[66]
Control: Basal: ELF:6.9 ± 0.4; NFS: -1.3 ± 1.3 media Δ ($CI_{95\%}$): ELF 0.13(0.05-0.19); NFS: 1.3(-1.68 a -0.92) *Tratados:* Basal: ELF: 6.9 ± 0.3); NFS: -1.2 ± 1.3 media ($CI_{95\%}$ Δ): ELF: 0.12(0.03 a 0.19); NFS: -1.2(-1.58 a -0.82)	104	Clinical trials.gov
Tratados: 2.84 ± 0.57 a 1.56 ± 0.75 (p ≤0.001) Control: 2.56 ± 0.60 a 1.44 ± 0.88 (p ≤0.001) No se realizó comparación entre grupos	66	Malaguarnera et al. 2011.[67]

Referencias

1. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. 2016;375(24):2369-2379. doi:10.1056/NEJMra1600266
2. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. Gastroenterology. 2021;160(2):495-506. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.065
3. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
4. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J Hepatol. 2020;72(3):558-577. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003
5. Bergström JH, Birchenough GM, Katona G, et al. Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(48):13833-13838. doi:10.1073/pnas.1611400113
6. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, et al. Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. Nature. 2016;532(7597):117-121. doi:10.1038/nature17406
7. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. Cell. 2016;167(5):1339-1353.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.10.043
8. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. Nat Rev Immunol. 2017;17(12):761-773. doi:10.1038/nri.2017.100
9. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. J Hepatol. 2019;71(6):1216-1228. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.005
10. Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. J Hepatol. 2019;71(6):1126-1140. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.017
11. McDonald B, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Programing of an Intravascular Immune Firewall by the Gut Microbiota Protects against Pathogen Dissemination during Infection. Cell Host Microbe. 2020;28(5):660-668.e4. doi:10.1016/j.chom.2020.07.014
12. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science. 2018;359(6380):1151-1156. doi:10.1126/science.aao5774
13. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res. 2013;54(9):2325-2340. doi:10.1194/jlr.R036012
14. Rocha R, Cotrim HP, Siqueira AC, Floriano S. Fibras solúveis no tratamento da doença hepática gordurosa não-alcoólica: estudo piloto [Non alcoholic fatty liver disease: treatment with soluble fibres]. Arq Gastroenterol. 2007;44(4):350-352. doi:10.1590/s0004-28032007000400013
15. Gart E, van Duyvenvoorde W, Toet K, et al. Butyrate Protects against Diet-Induced NASH and Liver Fibrosis and Suppresses Specific Non-Canonical TGF-β Signaling Pathways in Human Hepatic Stellate Cells. Biomedicines. 2021;9(12):1954. Published 2021 Dec 20. doi:10.3390/biomedicines9121954
16. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2017;152(7):1679-1694.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.055
17. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. J Hepatol. 2013;58(5):949-955. doi:10.1016/j.jhep.2013.01.003
18. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2015;60(11):3318-3328. doi:10.1007/s10620-015-3776-8
19. Zhao Q, Dai MY, Huang RY, et al. Parabacteroides distasonis ameliorates hepatic fibrosis potentially via modulating intestinal bile acid metabolism and hepatocyte pyroptosis in male mice. Nat Commun. 2023;14(1):1829. Published 2023 Apr 1. doi:10.1038/s41467-023-37459-z
20. Kuang J, Wang J, Li Y, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis. Cell Metab. 2023;35(10):1752-1766.e8. doi:10.1016/j.cmet.2023.07.011
21. Liu Y, Chen K, Li F, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG Prevents Liver Fibrosis Through Inhibiting Hepatic Bile Acid Synthesis and Enhancing Bile Acid Excretion in Mice. Hepatology. 2020;71(6):2050-2066. doi:10.1002/hep.30975
22. Meijnikman AS, Davids M, Herrema H, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Med. 2022;28(10):2100-2106. doi:10.1038/s41591-022-02016-6
23. Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. J Mol Med (Berl). 2017;95(1):13-20. doi:10.1007/s00109-016-1474-4
24. Wree A, McGeough MD, Peña CA, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. J Mol Med (Berl). 2014;92(10):1069-1082. doi:10.1007/s00109-014-1170-1
25. Muñoz L, Caparrós E, Albillos A, Francés R. The shaping of gut immunity in cirrhosis. Front Immunol. 2023;14:1139554. Published 2023 Apr 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1139554
26. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. Nat Rev Microbiol. 2023;21(11):719-733. doi:10.1038/s41579-023-00904-3
27. Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S67-S81. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.013
28. Bajaj JS. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection. Clin Liver Dis (Hoboken). 2019;14(3):107-111. Published 2019 Oct 9. doi:10.1002/cld.827
29. Huang H, Ren Z, Gao X, et al. Integrated analysis of microbiome and host transcriptome reveals correlations between gut microbiota and clinical outcomes in HBV-related hepatocellular carcinoma. Genome Med. 2020;12(1):102. Published 2020 Nov 23. doi:10.1186/s13073-020-00796-5
30. Wang K, Zhang Z, Mo ZS, et al. Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. Gut Microbes. 2021;13(1):1-15. doi:10.1080/19490976.2021.1921925
31. Bajaj JS, Sikaroodi M, Shamsaddini A, et al. Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Gut. 2021;70(6):1162-1173. doi:10.1136/gutjnl-2020-322470
32. Jinato T, Sikaroodi M, Fagan A, et al. Alterations in gut virome are associated with cognitive function and minimal hepatic encephalopathy cross-sectionally and longitudinally in cirrhosis. Gut Microbes. 2023;15(2):2288168. doi:10.1080/19490976.2023.2288168
33. Bajaj JS, Liu EJ, Kheradman R, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. Gut. 2018;67(6):1146-1154. doi:10.1136/gutjnl-2016-313170
34. Zhang L, Chen C, Chai D, et al. Characterization of the intestinal fungal microbiome in patients with hepatocellular carcinoma. J Transl Med. 2023;21(1):126. Published 2023 Feb 15. doi:10.1186/s12967-023-03940-y
35. Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. Liver Transpl. 2017;23(7):907-914. doi:10.1002/lt.24754
36. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17(4):575-592. doi:10.1016/s1521-6918(03)00034-9
37. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(5):279-297. doi:10.1038/s41575-020-0269-9
38. Yang X, Mai H, Zhou J, et al. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1119875. Published 2023 Jun 5. doi:10.3389/fcimb.2023.1119875
39. Cheng Z, Yang L, Chu H. The Gut Microbiota: A Novel Player in Autoimmune Hepatitis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:947382. Published 2022 Jul 11. doi:10.3389/fcimb.2022.947382

40. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology. 2016;63(3):764-775. doi:10.1002/hep.28356
41. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease [published correction appears in Cell Metab. 2019 Sep 3;30(3):607]. Cell Metab. 2017;25(5):1054-1062.e5. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.001
42. Bajaj JS, Liu EJ, Kheradman R, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. Gut. 2018;67(6):1146-1154. doi:10.1136/gutjnl-2016-313170
43. Kwan SY, Jiao J, Joon A, et al. Gut microbiome features associated with liver fibrosis in Hispanics, a population at high risk for fatty liver disease. Hepatology. 2022;75(4):955-967. doi:10.1002/hep.32197
44. Demir M, Lang S, Hartmann P, et al. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2022;76(4):788-799. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.029
45. Lang S, Duan Y, Liu J, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis and Systemic Immune Response to Fungi in Patients With Alcoholic Hepatitis. Hepatology. 2020;71(2):522-538. doi:10.1002/hep.30832
46. Lang S, Demir M, Martin A, et al. Intestinal Virome Signature Associated With Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;159(5):1839-1852. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.005
47. Hsu CL, Lang S, Demir M, Fouts DE, Stärkel P, Schnabl B. Any alcohol use in NAFLD patients is associated with significant changes to the intestinal virome. Hepatology. 2023;77(6):2073-2083. doi:10.1097/HEP.0000000000000238
48. Zhao Q, Dai MY, Huang RY, et al. Parabacteroides distasonis ameliorates hepatic fibrosis potentially via modulating intestinal bile acid metabolism and hepatocyte pyroptosis in male mice. Nat Commun. 2023;14(1):1829. Published 2023 Apr 1. doi:10.1038/s41467-023-37459-z
49. Cheng L, Shi J, Peng H, et al. Probiotics and liver fibrosis: An evidence-based review of the latest research. J Funct Foods. 2023;109 doi.org/10.1016/j.jff.2023.105773.
50. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms [published correction appears in Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun 23;:]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(10):625-637. doi:10.1038/s41575-022-00631-9
51. Yang X, Zhang M, Liu Y, et al. Inulin-enriched Megamonas funiformis ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by producing propionic acid. NPJ Biofilms Microbiomes. 2023;9(1):84. Published 2023 Nov 4. doi:10.1038/s41522-023-00451-y
52. Rong L, Ch'ng D, Jia P, Tsoi KKF, Wong SH, Sung JJY. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(10):1682-1694. doi:10.1111/jgh.16256
53. Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future?. Cell Metab. 2021;33(6):1098-1110. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.005
54. Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. Gastroenterology. 2021;160(1):158-173.e10. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.041
55. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. Gut. 2020;69(3):502-512. doi:10.1136/gutjnl-2019-318320
56. Lee DH, Jee JJ, Lee YS, et al. Fecal microbiota transplantation improves hepatic fibro-inflammation via regulating oxidative stress in experimental NASH. Dig Liver Dis. 2023;55(11):1521-1532. doi:10.1016/j.dld.2023.06.015
57. Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, et al. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. Hepatol Commun. 2020;4(11):1578-1590. Published 2020 Oct 7. doi:10.1002/hep4.1601
58. Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, et al. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. Hepatol Commun. 2020;4(11):1578-1590. Published 2020 Oct 7. doi:10.1002/hep4.1601
59. Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, et al. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. Eur J Nutr. 2019;58(4):1735-1745. doi:10.1007/s00394-018-1721-2
60. Stachowska E, Maciejewska-Markiewicz D, Palma J, et al. Precision Nutrition in NAFLD: Effects of a High-Fiber Intervention on the Serum Metabolome of NAFD Patients-A Pilot Study. Nutrients. 2022;14(24):5355. Published 2022 Dec 16. doi:10.3390/nu14245355
61. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Am J Clin Nutr. 2014;99(3):535-542. doi:10.3945/ajcn.113.068890
62. Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Sci Rep. 2019;9(1):5688. Published 2019 Apr 5. doi:10.1038/s41598-019-42059-3
63. Manzhalii E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Stremmel W. Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: A pilot trial. J Dig Dis. 2017;18(12):698-703. doi:10.1111/1751-2980.12561
64. Kobyliak N, Abenavoli L, Falalyeyeva T, et al. Beneficial effects of probiotic combination with omega-3 fatty acids in NAFLD: a randomized clinical study. Minerva Med. 2018;109(6):418-428. doi:10.23736/S0026-4806.18.05845-7
65. Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, et al. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. J Gastrointestin Liver Dis. 2018;27(1):41-49. doi:10.15403/jgld.2014.1121.271.kby
66. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. Ann Hepatol. 2013;12(2):256-262.
67. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57(2):545-553. doi:10.1007/s10620-011-1887-4
68. Silvestri A, Gil-Gomez A, Vitale M, et al. Biomimetic superabsorbent hydrogel acts as a gut protective dynamic exoskeleton improving metabolic parameters and expanding A. muciniphila. Cell Rep Med. 2023;4(10):101235. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101235

CAPÍTULO 10

Inflamación en la Fibrosis Hepática

Autor:
Nalu Navarro-Álvarez, MD., PhD.*

Introducción

El hígado es un órgano vital responsable de multitud de funciones esenciales cruciales para mantener la salud general, como el metabolismo, la desintoxicación y la producción de proteínas.[1] Cuando el hígado se daña repetidamente durante un período prolongado, como en la lesión hepática crónica, el proceso de curación normal conduce a la fibrosis hepática, una condición patológica caracterizada por la síntesis y depósito excesivos de proteínas del tejido conectivo, particularmente colágenos intersticiales.[2] Este proceso patológico surge de un desequilibrio entre la producción y degradación de la matriz extracelular producida por los miofibroblastos activados.[3,4] La fibrosis hepática es reversible, por lo que su prevención y tratamiento son cruciales para evitar la cirrosis hepática.[2,4]

La inflamación ha sido identificada como un factor importante de la fibrogénesis en el hígado y la aparición de fibrosis hepática.[5] Si bien inicialmente sirve como una respuesta adaptativa a una lesión, puede desregularse, lo que lleva a una cascada de eventos que contribuyen al daño hepático, el deterioro de la función y la fibrosis.[5] (**FIGURA 1**).

La inflamación infecciosa del hígado es causada principalmente por microorganismos, como productos bacterianos, el virus de la hepatitis B (VHB)[6] o el virus de la hepatitis C (VHC). Mientras que la inflamación estéril[7] también es importante en la patología de muchas enfermedades hepáticas, como en la esteatohepatitis alcohólica[8] o no alcohólica,[9] la lesión hepática inducida por fármacos[10] y la isquemia/reperfusión.

La fibrosis y la regeneración controladas ocurren como parte de una respuesta inflamatoria aguda, desempeñando un papel crucial en la protección del hígado.[11,12] Sin embargo, en casos de daño hepático persistente y agresivo, la afluencia continua de células inflamatorias al entorno hepático se vuelve crónica, exacerbando la progresión de la lesión inicial y contribuyendo a su patogénesis.[7,12]

Diferentes células inmunes innatas y adaptativas, incluidos neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales (NK), células T, entre otras, están involucradas en los posibles mecanismos in-

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Gastroenterología, Ciudad de México, México. Facultad de Medicina de la Universidad Panamericana, Campus México, Ciudad de México. Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Denver, CO.

munes proinflamatorios y profibróticos en la cirrosis. Estas células son responsables de la secreción de varias citocinas y factores inflamatorios que desencadenan la activación de otros componentes celulares, conduciendo a un estado profibrogénico.[13]

Un elemento crítico en este proceso es la vía de señalización del Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-β).[14] TGF-β1, una citocina crucial que promueve la fibrosis, desempeña un papel central en la progresión de la fibrosis hepática. Lo hace afectando a las proteínas Smad, que son moléculas de señalización intracelular.[15,16] Estas proteínas Smad actúan como mensajeros que transportan señales desde los receptores de la superficie celular hasta el núcleo. Una vez en el núcleo influyen en la actividad de determinados genes implicados en la fibrosis.[15-17]

El TGF-β activa las células estrelladas hepáticas (HSCs), convirtiéndolas de un estado inactivo a un fenotipo activo similar a miofibroblastos caracterizado por una mayor proliferación celular, migración y secreción de componentes de la matriz extracelular.[18,19] La señalización de TGF-β está implicada en todas las etapas de la progresión de la enfermedad hepática, desde la lesión inicial, pasando por la inflamación y la fibrosis, hasta la cirrosis y el cáncer.[14]

Además, las células mencionadas anteriormente secretan citocinas y mediadores proinflamatorios, que no solo modulan las actividades fibrogénicas de las HSCs, sino que también influyen en el comportamiento de la población heterogénea de células inmunitarias del hígado y de las células responsables de la fibrosis en el hígado, como las células hepáticas residentes, fibroblastos de la vena porta y células derivadas de la médula ósea.[19,20] La dinámica de las células inmunitarias del hígado afectado resalta la complejidad de los mecanismos que impulsan la fibrosis hepática.[21]

El propósito de este capítulo de libro es dilucidar los complejos procesos involucrados en la fibrosis hepática, centrándose particularmente en el papel de la inflamación. Por lo tanto, examinaremos las funciones de diferentes células inmunes, las citocinas que producen y los mecanismos por los cuales la inflamación promueve la fibrosis hepática.

El papel de la inflamación en la fibrosis hepática

La inflamación como factor impulsor de la fibrosis hepática

El papel de la inflamación en el inicio y la progresión de la fibrosis hepática es fundamental, y una multitud de mecanismos celulares y moleculares contribuyen a este complejo proceso.[13] La lesión hepática puede desencadenarse por diversas causas, como virus,[22,23] trastornos metabólicos,[24] consumo de alcohol[8] y otras. Esta lesión provoca la muerte o daño a las células hepáticas, lo que hace que liberen patrones moleculares asociados a daños (DAMPs)[25] y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs).[25] Estas moléculas indican que el entorno normal del hígado está comprometido.[26]

El hígado alberga una amplia gama de células, tanto inflamatorias como no inflamatorias, que tienen receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en su superficie.[27] Cuando los DAMPs y PAMPs se unen a estos PRRs, se desencadena la respuesta inmune innata del hígado.[25] Esto implica la activación de diversas células inmunes como neutrófilos, células de Kupffer, células dendríticas, células NK, entre otras.[28] Estas células liberan citocinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que atrae células inmunitarias adicionales al hígado y provoca un ciclo continuo de inflamación. Esta respuesta inflamatoria continua, activa diferentes vías de señalización, que en conjunto contribuirán al proceso de fibrosis hepática.[28] Además, la inflamación es crucial no solo en el desarrollo de la fibrosis, sino que también influye significativamente en la progresión a la cirrosis, su empeoramiento y las complicaciones asociadas.[29-31] (**FIGURA 1**).

Dinámica de las células inmunitarias en la fibrosis hepática

La respuesta inmune en la fibrosis hepática es dinámica e involucra una red compleja de células inmunes y vías de señalización que regulan el equilibrio

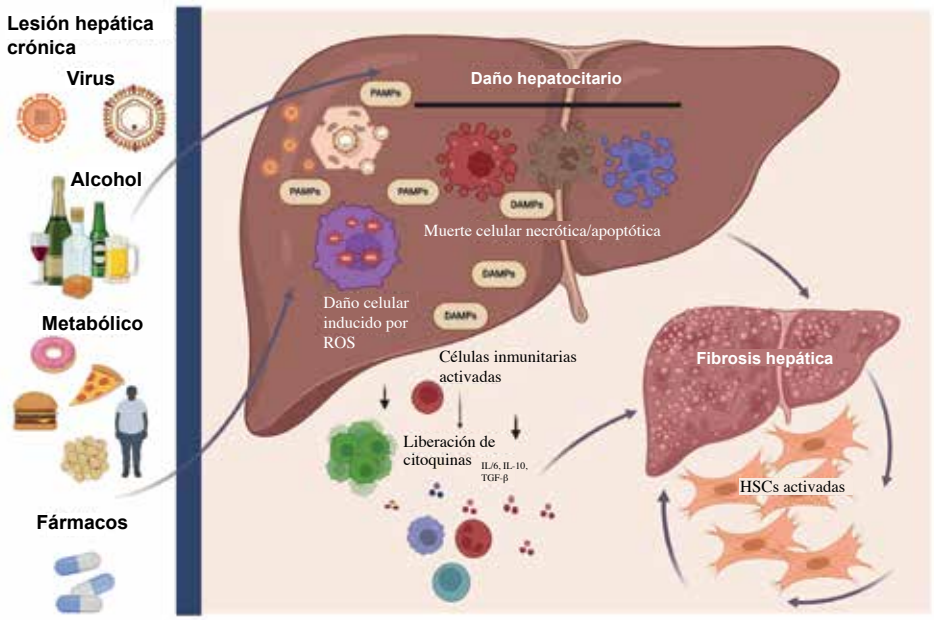


FIGURA 1. Inflamación como motor de la fibrogénesis.

entre la inflamación y la fibrosis. El equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias, impulsadas por estas células inmunitarias y moléculas de señalización, es fundamental para determinar el resultado de la fibrosis hepática[13] (**FIGURA 2**). El papel de estas células aquí se delinea:

a. Neutrófilos

Los neutrófilos, como defensores de vanguardia del sistema inmunológico, desempeñan un papel fundamental en la respuesta inicial a la lesión hepática. Son rápidamente reclutados en el sitio del daño, donde realizan una variedad de funciones destinadas a eliminar patógenos y células muertas.[32] La selectina P, participa en la localización de los neutrófilos en los sitios de inflamación; sin embargo, la adhesión de los neutrófilos en el hígado opera de manera única y no depende de las selectinas a diferencia de otros órganos.[33] La expresión de selectina P aumenta en respuesta a estímulos inflamatorios en el hígado, pero el bloqueo de la selectina P no previene la lesión hepática inducida por neutrófilos ni afecta el secuestro de neutrófilos sinusoidales.[34] Por lo tanto, aunque la selectina P es fundamental para la marginación de los neutrófilos en los vasos más grandes, no es crítica para el reclutamiento de neutrófilos dentro de los sinusoides hepáticos ni para la consiguiente lesión hepática.

El hialuronano (HA) sirve como mediador crítico para la adhesión de neutrófilos dentro de los sinusoides hepáticos, particularmente en condiciones inflamatorias. El HA se expresa de forma más destacada en los sinusoides hepáticos en comparación con otros órganos y se une al receptor CD44 de los neutrófilos, facilitando su adhesión. La interacción entre HA y CD44 es vital para la adhesión de neutrófilos en las áreas sinusoidales del hígado durante la endotoxemia, a diferencia de los mecanismos de adhesión tradicionales.[35]

Tras una lesión hepática, los hepatocitos dañados liberan señales que atraen a los neutrófilos al sitio de la lesión. Sin embargo, su implicación en las enfermedades hepáticas es un arma de doble filo, ya que contribuye tanto a la resolución como a la exacerbación de la inflamación y la fibrosis hepática.[36,37] Quimiocinas como CXCL1 y CXCL2, y moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 desempeñan papeles críticos en este proceso.[37,38] Una vez que los neutrófilos están en el sitio de la lesión, se activan y producen especies reactivas de oxígeno (ROS)[39] y liberan proteasas, lo que provoca la descomposición de la matriz extracelular (ECM) y un mayor daño tisular.[40] Este proceso desencade-

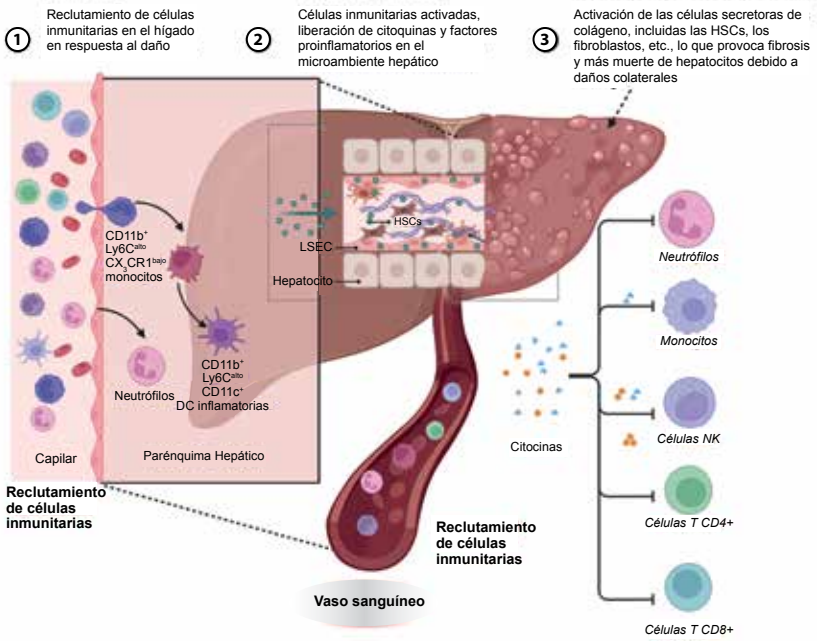


FIGURA 2. Dinámica de las células inmunitarias en la fibrosis hepática.

na la liberación de mediadores inflamatorios, que contribuyen colectivamente a la inflamación y la fibrosis del hígado.[40]

Las ROS secretadas por los neutrófilos no solo inducen daño hepatocelular, sino que también provocan la activación de las HSCs.[41] Las células estrelladas hepáticas activadas producen factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF) e interleucina-15 (IL-15) que prolongarán la supervivencia de los neutrófilos.[41] Esto puede servir como un circuito de señalización de retroalimentación, contribuyendo aún más a la fibrosis hepática.

Los neutrófilos también pueden activar las HSCs indirectamente a través de citocinas y factores de crecimiento como TGF-β1, promoviendo la deposición de colágeno y otros componentes de la ECM, que culminan en fibrosis.[42]

Los neutrófilos forman trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que están compuestas de cromatina descondensada (ADN e histonas) y proteínas antimicrobianas granulares que incluyen mieloperoxidasa (MPO), elastasa de neutrófilos (NE) y catepsina G.[43] Si bien los NETs participan principalmente en atrapar y matar patógenos,[44] también pueden inducir daño tisular e inflamación cuando se liberan excesivamente en el hígado.[45]

Los NETs se han observado en varias enfermedades hepáticas, incluida la enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo (MASLD), donde promueven el estrés oxidativo y la inflamación, exacerbando así la acumulación de grasa hepática y la lesión hepática.[46]

Recientemente, se ha descubierto que los neutrófilos desempeñan un papel crucial y hasta ahora poco apreciado en la resolución de la inflamación hepática.[47] Los estudios en modelos murinos han demostrado que el agotamiento de los neutrófilos durante la resolución de la inflamación conduce a una inflamación hepática persistente y fibrosis temprana. Esta condición se debe a la incapacidad de los macrófagos proinflamatorios para pasar a una fase de curación, lo que se refleja en un aumento de la proporción NLRP3/miR-223. Además, la ausencia del gen miR-223, fundamental para los neutrófilos, obstaculizó de manera similar la resolución de la inflamación hepática.[47] La restauración de los niveles de miR-223 o la infusión de neutrófilos de ratones sanos mitigó estos problemas, lo que subraya el papel clave de los neutrófilos en la promoción del cambio de los macrófagos a un estado reparador a través de miR-223.[47]

Los neutrófilos también desempeñan un papel multifacético en la progresión de la fibrosis hepáti-

ca al secretar interleucina-17 (IL-17)[48] y péptido 1 de neutrófilos humanos (HNP-1),[49] además de regular la expresión de NADPH oxidasa a través de la subunidad p47phox. Esta regulación es fundamental para producir ROS, que a su vez induce la activación y proliferación de HSCs.[41]

Originalmente, se pensaba que los neutrófilos tenían una vida corta. Nuevos hallazgos nos han demostrado que los neutrófilos son altamente plásticos y pueden tener una vida útil prolongada, como los recientemente descubiertos denominados neutrófilos asociados a reacciones ductulares (DRANs).[50] Estos neutrófilos están en contacto directo con las células epiteliales biliares en las enfermedades hepáticas crónicas y permanecen allí durante mucho tiempo. Exhiben un perfil único, caracterizado por una capacidad fagocítica reducida y un aumento del estallido oxidativo. El agotamiento o la inhibición del reclutamiento da como resultado una reducción de DRANs y ralentiza las reacciones ductulares, lo que ayuda a aliviar la fibrosis hepática y la angiogénesis.[50]

b. Macrófagos

Los macrófagos desempeñan un papel crucial en la fibrogénesis hepática.[51] Los macrófagos hepáticos, incluidas las células de Kupffer (macrófagos residentes) y los macrófagos infiltrantes derivados de monocitos, son clave en la patogénesis y la fibrosis de la lesión hepática crónica. Estos macrófagos son heterogéneos, con funciones distintas que van desde la eliminación de patógenos y el mantenimiento de la tolerancia hasta la perpetuación de la inflamación y la promoción de la fibrosis mediante la activación de las HSCs.[52]

Los macrófagos M1, o macrófagos clásicamente activados, son inducidos por estímulos proinflamatorios como el lipopolisacárido (LPS) y el interferón gamma (IFN-γ).[53] Se caracterizan por la producción de altos niveles de citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF-α, IL-1β e IL-6), ROS y óxido nítrico (NO).[54-56]

En la fibrosis hepática, los macrófagos M1 contribuyen a la respuesta inflamatoria inicial después de una lesión hepática. Pueden activar las HSCs directamente a través del contacto célula-célula o indirectamente a través de citocinas y quimiocinas, promoviendo la proliferación, migración y secreción de proteínas de la MEC de las HSCs.[52,57,58]

A medida que el hígado intenta repararse y regenerarse, se produce un cambio en la población de macrófagos del fenotipo M1 al fenotipo M2. Esta transición es crucial para resolver la inflamación e iniciar el proceso de reparación del tejido.[51]

Los macrófagos M2, o alternativamente macrófagos activados, son estimulados por IL-4 e IL-13.[56] Están asociados con respuestas antiinflamatorias, remodelación de tejidos y cicatrización de heridas. Los macrófagos M2 producen citocinas como la IL-10 y factores de crecimiento como el TGF-β que pueden tener funciones tanto fibrogénicas como antifibrogénicas.[54,55] Desempeñan un papel clave en la fase de resolución de la fibrosis hepática.[57] Pueden degradar los componentes de la matriz extracelular mediante la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMPs), contrarrestando la actividad fibrogénica de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) secretadas por las HSCs activadas.[59]

El equilibrio entre MMPs y TIMPs, modulado por macrófagos M2, es fundamental en la regulación del recambio de la ECM y la resolución de la fibrosis.[51] Además, los macrófagos M2 pueden inducir la apoptosis de las HSCs activadas, lo que ayuda aún más en el proceso de resolución de la fibrosis.[58] El papel de los macrófagos en la fibrogénesis hepática es dinámico y multifacético y abarca actividades tanto profibrogénicas como antifibrogénicas. El papel de estas importantes células y sus diferentes subconjuntos se abordará con más detalle en un capítulo aparte.

c. Células asesinas naturales

Las células asesinas naturales (NK), caracterizadas como linfocitos granulares grandes citotóxicos, son células inmunitarias clave que matan patógenos y células cancerosas. En el hígado, las células NK residentes en el hígado constituyen aproximadamente 50% de la población total de linfocitos, una proporción marcadamente mayor que la observada en otros órganos inmunes primarios como el bazo y la sangre periférica.[60,61] En condiciones de reposo, las células NK residentes en el hígado tienen un estado fenotípicamente inmaduro en relación con sus contrapartes circulantes, pero al exponerse a estímulos patógenos, estas células pasan a un estado altamente activado, caracterizado por una mayor capacidad de citotoxicidad contra las células diana. Las células NK desempeñan un papel multifacético en la fibrosis hepática: responden a estímulos

inflamatorios derivados del daño tisular, contribuyendo tanto a la progresión como a la resolución de la enfermedad.[62] Las células NK pueden inhibir la fibrosis hepática al atacar y eliminar las HSCs activadas tempranamente y senescentes[63,64] y al producir IFN-γ.[65] La apoptosis de las HSCs se produce a través de mecanismos dependientes de TRAIL mediados por un fenotipo maduro especial de células KLRG1+ NK que se ha demostrado que son más prevalentes en el hígado y la sangre de pacientes con hepatitis B crónica (CHB). Estas células se caracterizan por una mayor actividad citolítica y una secreción de IFN-γ, que es particularmente eficaz contra las HSCs. Las células KLRG1+ NK aumentan en pacientes con CHB con estadios más bajos de fibrosis (F0/F1), lo que respalda su función protectora contra la fibrosis hepática.[63]

De manera adicional, se ha descubierto que las células NK regulan la fibrosis modulando las propiedades fibrogénicas de otras células inmunitarias residentes en el hígado, como los macrófagos.[65] La producción de IFN-γ por las células NK también modula el entorno inmunológico de una manera que previene la cicatrización excesiva del tejido característica de la fibrosis. Cuando las células NK no están presentes, la fibrosis se exacerba debido a una mayor expresión de genes que promueven la fibrosis y un cambio en la polarización de los macrófagos hacia los fenotipos M2, que están implicados en los procesos de reparación de tejidos que contribuyen a la fibrosis cuando están desregulados.[65]

Por otro lado, también se ha demostrado que el receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) juega un papel crítico en la regulación de la fibrosis hepática a través de su impacto en la función de las células NK.[66] La activación in vitro de mGluR5 en células NK aumenta la expresión de genes asociados con la antifibrosis, como son IFN-γ, Prf1 (perforina) y Klrk1 (receptor K1 similar a la lectina de células asesinas), además de mejorar la producción de IFN-γ. Esta activación se produce a través de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos/señal extracelular regulada por quinasa (MAPK/ERK), lo que conduce a un aumento de la citotoxicidad de las células NK contra las HSCs activadas.[66] Es importante tener en cuenta que las HSCs activadas pueden evadir la citotoxicidad mediada por células NK al aumentar la absorción de glutamato,[67] lo que lleva al agotamiento de los niveles extracelulares de glutamato, reduciendo así la estimulación de mGluR5 en las células NK. En humanos, la activación de mGluR5 aumenta la citotoxicidad de las células NK en donantes sanos, pero no en pacientes con cirrosis que han reducido significativamente la expresión de mGluR5 en sus células NK.[66]

d. Células T

Los linfocitos T, o células T, desempeñan un papel central en el sistema inmunitario adaptativo, orquestando las respuestas inmunitarias celulares para mantener la salud del huésped y protegerlo contra una amplia gama de enfermedades.[68] Se ha demostrado que varios subconjuntos de células T, incluidas las células T CD4+,[69] células T CD8+,[70] células T doble negativas y células T NK,[62] desempeñan funciones importantes en la patogénesis y progresión de la fibrosis hepática a través de diversos mecanismos, incluida la hepatotoxicidad directa, la regulación de la activación de células estrelladas hepáticas y modulación de respuestas inmunes.[48,71-73]

Células T CD4, también conocidas como células T auxiliares, son activadas por células presentadoras de antígenos (APCs) que presentan antígenos específicos en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC clase II).

Tras la activación, las células T CD4 proliferan y se diferencian en varios subtipos, incluidos Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg), dependiendo del entorno de citocinas.[74,75]

Células Th1, participan en la inmunidad y la inflamación mediadas por células, produciendo principalmente IFN-γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).[74] Por el contrario, las células Th2 apoyan la inmunidad humoral y pueden inducir inflamación alérgica mediante la secreción de interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13.[74,76] Las **células Th17**, conocidas por producir IL-17, desempeñan un papel clave en la defensa contra patógenos fúngicos y bacterianos y también están relacionadas con el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes debido a sus acciones proinflamatorias.[75] Mientras tanto, las **Tregs** ayudan a modular la respuesta inmune y controlar la inflamación al secretar citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF-β.[74,75]

Células T CD4+, son cruciales para promover la transición de la esteatosis hepática a la fibrosis y, por lo tanto, son clave en la aparición y progresión de MASLD y esteatohepatitis metabólica asociada (MASH).[77,78] Su número aumenta tanto en la periferia como en el hígado, donde la progresión de MAFL a MASH está marcada por una mayor frecuencia de células IL-17(+) entre las células T CD4(+) intrahepáticas y mayores proporciones Th17/rTreg y Th2/rTreg en sangre periférica.[77] En modelos murinos de MASH, el agotamiento de CD4+ reduce las citocinas proinflamatorias y la fibrosis.[78] Otros estudios en humanos han confirmado que MASH se caracteriza por una población de células T CD4+ productoras de multicitocinas.[79] Entre estas células, solo aquellas con un estado de polarización Th17 que secreta IL-17A se enriquecieron en pacientes con fibrosis avanzada. IL-17A es capaz de activar los fibroblastos,[79] lo cual es de suma importancia para el proceso fibrótico que ocurre en estos hígados.

La polarización Th2 de las células T CD4+ mediada por IL33 juega un papel crucial en la progresión de la fibrosis hepática a cirrosis.[71] En pacientes cirróticos hay un aumento de IL-33 en suero e hígado, esta citocina atrae y activa las células T CD4+. Estas células T IL-33 activadas, inducen la activación de HSCs de manera independiente del contacto, ya que el efecto podría anularse utilizando anticuerpos anti-IL-13.[71]

Células T CD8+, desempeñan un papel complejo en el desarrollo de la fibrosis hepática, exhibiendo funciones tanto hepatotóxicas como protectoras dependiendo de su estado de activación, diferenciación y el contexto de su interacción con otras células residentes en el hígado.

Entre sus funciones protectoras, las células T CD8+ efectoras específicas de antígeno desempeñan un papel fundamental en el control y la eliminación viral de las infecciones por VHB.[80] Lo hacen deteniéndose inicialmente en los sinusoides hepáticos, reconociendo el antígeno hepatocelular y realizando funciones efectoras mientras aún se encuentran en el espacio intravascular.[80] Sin embargo, el cebado anormal de las células T CD8 específicas del VHB dificulta la eliminación viral.[81] A pesar del agotamiento parcial en pacientes con infección crónica por VHB, un subconjunto de células T CD8+ que expresan el receptor 5 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR5) poseían capacidades antivirales más fuertes que sus contrapartes CXCR5-, principalmente a través de su producción de altos niveles de IFN-γ e IL-. 21. Estas células T CXCR5+CD8+ se asocian con una respuesta favorable al tratamiento.[82]

Si bien las células T CD8+ son esenciales para defender al huésped, los desequilibrios en su activación pueden conducir a patologías de origen inmunológico, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas.[68]

Una población de células T CD8+ residentes en el hígado, altamente activadas, recientemente descubierta, puede impulsar la patogénesis crónica de la hepatitis B al causar la muerte no específica de las células diana mediada por el ligando Fas.[83] Además, estas células T CD8+ producen IFN-γ, una citocina fundamental para la respuesta inmune y la inflamación,[84] lo que sugiere su participación en el impulso del proceso inflamatorio dentro del hígado. La activación de estas células T CD8+ y la posterior inflamación y daño hepático pueden ocurrir independientemente del IFN-γ producido específicamente por las células T que reconocen el VHB. En cambio, las citocinas inflamatorias innatas pueden desencadenar la activación bystander (sin reconocimiento de antígeno) de estas células T CD8+, por lo que el inicio de la inflamación hepática no siempre depende directamente del reconocimiento por parte del sistema inmunológico de los antígenos específicos del VHB.[83]

En la hepatitis C crónica, las células T+CD38+HLA-DR+CD8 activadas por bystander de tipo innato también desempeñan un papel patogénico, contribuyendo potencialmente al daño hepático y a la fibrosis.[73]

En NASH, las células T de memoria CD8+ residentes en los tejidos (células CD8+ Trm) desempeñan un papel importante en la resolución de la fibrosis hepática.[85] En los modelos de ratón, las células Trm CD8+ desempeñan un papel activo en la atracción de HSCs de manera dependiente de CCR5 durante la fase de resolución e inducen la apoptosis en HSCs activadas a través de la vía FasL-Fas, contribuyendo a la reducción de la fibrosis.[85] Las evaluaciones histológicas en pacientes humanos con NASH muestran una abundancia de células Trm CD69+CD8+ en áreas fibróticas, lo que indica que en humanos puede estar en juego un mecanismo similar al observado en modelos

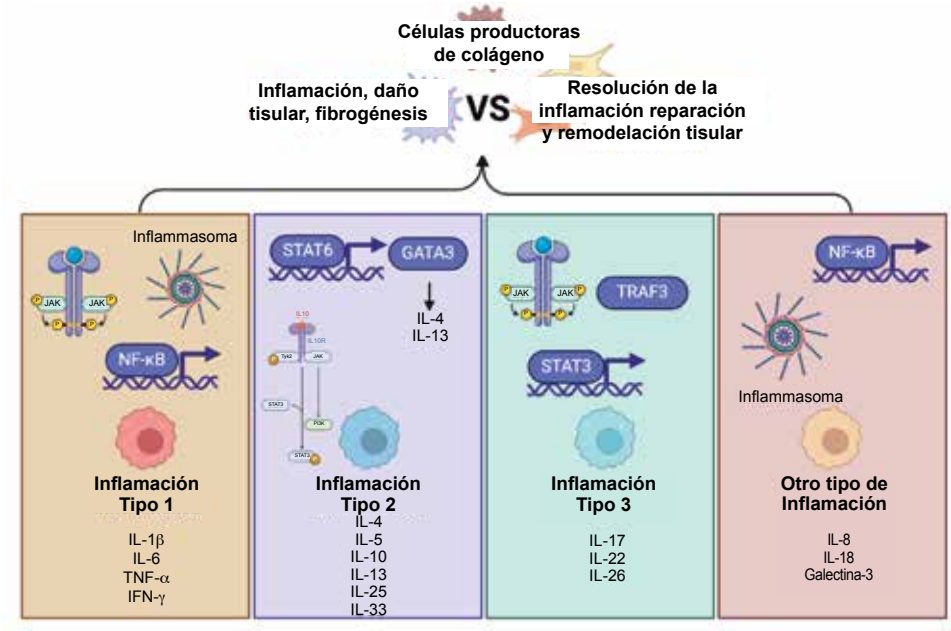


FIGURA 3. Vías de señalización activadas por factores pro y anti-inflamatorios.

murinos.[85] Por lo tanto, el papel protector o dañino de los T CD8+ depende del escenario de la enfermedad.

La capacidad de todas estas células inmunes para ejercer efectos protectores o dañinos depende principalmente de su capacidad para migrar al sitio de la lesión, un proceso mediado por quimiocinas.[86] Después de llegar al área dañada, estas células se activan y comienzan a producir diferentes citocinas. Estas citocinas, directa o indirectamente, pueden ser beneficiosas para ayudar a curar o exacerbar el daño. En la siguiente sección, examinaremos las citocinas más importantes liberadas por células inmunes y no inmunes, centrándonos en cómo influyen en la inflamación y la fibrosis hepática o contribuyen a su resolución.

Citocinas en inflamación y fibrosis hepática

La dinámica de la respuesta inflamatoria en el contexto de la fibrosis hepática se puede estratificar en tres categorías distintas. La inflamación tipo 1 surge como una fase predominantemente proinflamatoria, marcada por la secreción de citocinas como IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ.[87] Curiosamente, esta fase se correlaciona con la inflamación del hígado, pero exhibe propiedades antifibrogénicas. Por el contrario, la inflamación tipo 2 se manifiesta a través de un conjunto específico de citocinas, a saber, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 e IL-33.[88,89] Esta condición conduce a una reducción de la inflamación hepática y al mismo tiempo acelera la progresión de la fibrosis.[88,89] La inflamación tipo 3 incluye IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26, producidas principalmente por neutrófilos, mastocitos, células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) y células T colaboradoras 17 (TH17) y TH22.[48,72,90,91] Si bien este tipo de inflamación es vital para mantener el equilibrio de los tejidos, puede derivar en efectos nocivos,[90] lo que da como resultado una reparación deficiente de los tejidos, afecciones inflamatorias persistentes y fibrosis hepática.[48,91-93] (**FIGURA 3**).

a. Citocinas inflamatorias tipo 1

IL-1β: Interleucina-1β, es una citocina proinflamatoria que forma parte de la familia de la interleucina-194. La IL-1 se expresa rápidamente después del daño tisular y desempeña un papel fundamental en la activación de las HSCs.[95,96]

Para que la IL-1β se vuelva biológicamente activa, su precursor completo debe someterse a un procesamiento intracelular. Este proceso se basa en la caspasa-1, que es activada por la familia de receptores tipo NOD, el dominio de pirina que con-

tiene el inflamasoma 3 (NLRP3). La activación del inflamasoma NLRP3 es esencial para convertir la procaspasa-1 en su forma activa, caspasa-1.[97] Luego se secreta la forma madura. La IL-1β no circula a través del Retículo Endoplásmico (RE) o Golgi, sino que la secreción de IL-1β después de la activación del inflamasoma requiere la permeabilización de la membrana, que ocurre en paralelo con la muerte de la célula secretora, un fenómeno conocido como piroptosis, que es evidente en macrófagos,[98] pero no en neutrófilos.[99]

La IL-1β puede ser producida por varios tipos de células dentro del hígado, incluidas las células de Kupffer,[100] los hepatocitos[101] y las células inmunitarias infiltrantes, cada una de las cuales contribuye a diferentes aspectos de la función y la enfermedad del hígado.[96]

Existe una relación temporal entre la expresión de IL-1β, las MMP, la activación de HSCs y las fases tempranas de fibrosis. Los ratones con deficiencia del receptor de IL-1 han mostrado una mejora del daño hepático y una reducción de la fibrogénesis en comparación con los grupos de control. De manera similar, la fibrosis se ve parcialmente atenuada por la deficiencia de IL-1β, lo que indica la participación crítica de IL-1β junto con otras citocinas en el control de la progresión de la lesión hepática a la fibrosis mediante la activación de HSCs in vivo.[96]

IL-6: Interleucina-6, es un tipo de proteína pequeña importante en la señalización celular.[102] La IL-6 es producida por varios tipos de células, incluidas las células T, las células B, los monocitos, los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales. Su expresión suele ser inducida en respuesta a infecciones y lesiones tisulares.[103] La IL-6 actúa a través de un complejo mecanismo de señalización que implica su unión a un receptor de IL-6 específico (IL-6R) en las células que expresan este receptor. Este complejo luego se asocia con otra proteína llamada gp130, también presente en la superficie celular, lo que lleva a la dimerización de las moléculas de gp130.[104] Esta dimerización inicia una serie de eventos de señalización intracelular, en particular la activación de la vía *JAK/STAT*, particularmente STAT3.[104]

Sin embargo, las células que no expresan el IL-6R unido a la membrana aún pueden responder a la IL-6 mediante un proceso conocido como trans señalización. En este proceso, la IL-6 se une a una forma soluble de IL-6R (sIL-6R) en los fluidos corporales. Después, el complejo IL-6/sIL-6R interactúa con gp130 en la superficie celular, lo que produce los mismos eventos de señalización intracelular que en la señalización clásica.[102] Este mecanismo permite que la IL-6 tenga un rango de acción más amplio y afecte a las células que no tienen el IL-6R.

IL-6 juega un papel complejo en patologías hepáticas, es una citocina pleiotrópica implicada en la inflamación, la regeneración hepática y la inmunidad adaptativa.[104] En la fibrosis hepática, la IL-6 tiene efectos tanto protectores como patogénicos.[105] El mecanismo por el cual la IL-6 promueve la fibrosis es complejo e involucra varias vías: tras el daño hepático, la IL-6 facilita la transdiferenciación de las HSCs desde un estado inactivo a un fenotipo activo similar a miofibroblastos. La IL-6 mejora la capacidad fibrogénica de las HSCs activando las vías de señalización MAPK y JAK/STAT.[106] Dado que la IL-6 puede provocar inflamación crónica, esto podría crear un circuito de retroalimentación que perpetúe la activación de las HSC y la fibrogénesis.

La IL-6 puede funcionar sinérgicamente con el TGF-β para amplificar las vías de señalización fibróticas dentro del hígado.[107] La IL-6 también influye indirectamente en la fibrosis hepática a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico. Al modular las respuestas de las células T y afectar el reclutamiento y la activación de otras células inmunes, la IL-6 puede influir en el medio inflamatorio del hígado, lo que a su vez afecta el proceso fibrótico.[108,109]

TNF-α: El factor de necrosis tumoral-α se forma inicialmente como un precursor transmembrana de 26 kDa (mTNF), que luego es escindido por la enzima TACE (ADAM17) en una forma soluble de 17 kDa (sTNF).[110] Tanto el mTNF como el sTNF son funcionales y envían señales a través de la formación de homotrímeros, interactuando con dos receptores de membrana diferentes, el receptor de TNF 1 (p55 TNFR1) y (receptor de TNF 2) p75 TNFR2 presentes en la superficie de las células.[111] TNFR1 se encuentra universalmente en varios tipos de células, mientras que la expresión de TNFR2 se limita a células inmunitarias y endoteliales.[111,112] Al unirse a estos receptores, el TNF-α activa dos vías de señalización posteriores críticas: la vía de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK)

y la vía NF-κB.[113,114] Estas vías son fundamentales para mediar las respuestas celulares al TNF-α, influyendo en una variedad de funciones biológicas que incluyen la supervivencia celular, la apoptosis y la expresión de proteínas proinflamatorias como el TNF-α, IL-6, CXCL10 y CCL2.[114,115] Este proceso no solo fortalece la señalización del TNF-α, sino que también establece un ciclo de inflamación que se perpetúa a sí mismo,[114] que es crucial en la progresión de la fibrosis hepática.[115]

El TNF contribuye de manera importante a la inflamación del hígado estéril, incluida la mediada por daño hepático agudo, como el causado por la intoxicación por paracetamol, y la mediada por la enfermedad hepática alcohólica (EHA) y MASLD. Pero también desempeña un papel en la hepatitis viral, incluidos el VHB y el VHC.

En la progresión de la EHA, el TNF desempeña un papel fundamental a través de su participación en la inflamación del hígado y la muerte celular, desencadenadas por el metabolismo del alcohol y el daño de la barrera intestinal.[8] Los estudios demuestran la contribución del TNF a la enfermedad y los efectos protectores iniciales de la inhibición del TNF en modelos animales.[116] Sin embargo, los ensayos clínicos con inhibidores del TNF como el etanercept revelaron mayores riesgos, como infecciones y mortalidad, lo que subraya la inadecuación del bloqueo del TNF como tratamiento de la EHA.[117]

El TNF desempeña un papel crucial en el impulso de la resistencia a la insulina asociada con la obesidad al producirse en exceso en el tejido adiposo, lo que lleva a la secreción de leptina de las células grasas.[118] Además, la inflamación del hígado se considera una de las características distintivas que marcan la progresión de MAFLD a MASH,[119] y se sabe que el TNF inicia procesos clave que conducen a la inflamación del hígado, se considera que desempeña un papel vital en el desarrollo de MAFLD/MASH. Los niveles elevados de TNF en pacientes con MAFLD/MASH se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, con un aumento de las expresiones de TNF y TNFR1 en el hígado y los tejidos adiposos que indican la progresión de la enfermedad.[120,121] Estudios en modelos animales han demostrado que la deficiencia de TNFR reduce la activación de las células de Kupffer, la inflamación hepática y, posteriormente, la esteatosis y fibrosis hepática, lo que sugiere el bloqueo del TNF como una posible estrategia de tratamiento.[122] Más importante aún, el TNF, a través de TNFR1, regula la actividad de las células estrelladas hepáticas, crucial en la fibrosis hepática. La inhibición de TNFR1 reduce los marcadores de fibrosis y el daño hepático en modelos, destacando a TNFR1 como un objetivo para la fibrosis.[123]

b. Citocinas inflamatorias tipo 2

IL-4 e IL-13: Interleucina-4 e interleucina-13 son las citocinas clave en la respuesta inmune tipo 2, producidas por células T polarizadas Th2, granulocitos y monocitos/macrófagos.[124] IL-4 e IL-13 exhiben una similitud de secuencia de 25% y son expresadas simultáneamente por células inmunes de manera coordinada.[125] IL-4 e IL-13 interactúan con receptores de la superficie celular formados por una combinación de tres subunidades: IL-4Rα, IL-13Rα1 e γc. Estas subunidades forman dos complejos receptores distintos que facilitan la señalización tanto para IL-4 como para IL-13.

En el tejido hepático dañado, las células Th2 desencadenan la secreción de IL-4 e IL-13, que a su vez estimulan directamente a los fibroblastos para que produzcan colágeno, lo que ayuda en el proceso de reparación.[12] Estas citocinas también incitan a los macrófagos M2 a liberar varios factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que favorecen aún más la cicatrización de heridas.[12] Sin embargo, cuando la respuesta inmune Th2 se exacerba, conduce a una sobreactivación de los fibroblastos que resulta en una sobreproducción de ECM, que culmina en fibrosis.[12,126]

La regulación postranscripcional de IL-4 e IL-13 es fundamental para equilibrar la señalización Th2 y prevenir la disfunción tisular. STAT6, un promotor de la polarización Th2, inicia un circuito de retroalimentación negativa al inducir SOCS1, un supresor de la señalización de citocinas.[127,128] Sin embargo, PPARγ puede contrarrestar los efectos inhibidores de SOCS1's al mejorar los niveles de IL-4 e IL-13. En los macrófagos, la IL-4 y la IL-13 ajustan las vías fibrogénicas a través de miR-142-5p y miR-130a-3p, dirigiéndose a SOCS1 y PPARγ, respectivamente.[129]

Curiosamente, si bien las respuestas inmunitarias de tipo 2 pueden aliviar ciertos trastornos metabólicos, también pueden agravar MASH tanto en

modelos animales como en humanos. Esto se atribuye a la inflamación hepática eosinofílica tipo 2, donde la señalización de IL-13 juega un papel fundamental, particularmente en el avance de MASH. La IL-13, en colaboración con el TGF-β, contribuye significativamente a la fibrogénesis, destacando su impacto crucial en la progresión y el empeoramiento de MASH.[130]

c. Citocinas inflamatorias tipo 3

IL-17A: Interleucina-17A es una proteína homodimérica de 35 kDa,[131] la IL-17A envía señales a través del receptor IL-17RA expresado de forma ubicua. La IL-17A es producida por células T CD4+ y CD8+ y células T γδ, y actúa sobre células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, osteoblastos y condrocitos.[132] Se ha demostrado que la expresión de IL-17RA está regulada positivamente en pacientes con infecciones por VHB/VHC, MASH,[133,134] enfermedad hepática asociada al alcohol,[135] carcinoma hepatocelular (HCC)[136] y modelos experimentales de lesión hepática tóxica crónica.[137] Las HSCs responden a la IL-17A aumentando la expresión de IL-6, actina del músculo liso α, colágeno y ARNm de TGF-β, contribuyendo así a un proceso fibrótico impulsado por la IL-17A.[91]

La evidencia sobre el papel de IL-17's en la fibrosis hepática es mixta. Mientras que algunos estudios muestran niveles más altos de IL-17A en las etapas iniciales de la fibrosis, atribuyendo su producción principalmente a las células T Th17 en el hígado y la sangre,[138] otras investigaciones indican un aumento de IL-17A en etapas posteriores, con neutrófilos y mastocitos como fuentes primarias.[48] Además, los pacientes con fibrosis avanzada presentan niveles séricos elevados de IL-17A, lo que resalta la complejidad y la variabilidad dependiente del estadio de la participación de IL-17A's en la fibrosis hepática.[48]

IL22: Interleucina-22, es una citocina de hélice α, es producida por células dendríticas (DC) activadas y células T del linaje Th17. En el hígado, la IL-22 tiene efectos protectores, favoreciendo la supervivencia de los hepatocitos.[139] Si bien originalmente se pensó que se dirigía específicamente a las células epiteliales, ya que son portadoras del receptor, más tarde se descubrió que las HSCs también tienen receptores para IL-22 y, por lo tanto, responden a sus efectos.[140]

La IL-22 actúa de manera muy similar a la IL-10, y ambas exhiben efectos proinflamatorios y antiinflamatorios duales, actuando a través de interacciones complejas con sus receptores específicos y compartidos en las superficies celulares.[141] Estas citocinas interactúan con receptores heterodiméricos que involucran IL-22R1 para IL-22 e IL-10R1 para IL-10, junto con un receptor común, IL-10R2, que desencadenan vías de señalización intracelular similares.[141,142] La activación de estas vías, particularmente a través de quinasas como JAK1, Tyk2 y MAP, y el factor de transcripción STAT3, da como resultado sus respectivas respuestas celulares[143]. Este mecanismo compartido subraya las funciones complejas y a veces paradójicas de la IL-22 y la IL-10 en la regulación de la inflamación y las respuestas inmunitarias.[143,144]

Las células estrelladas hepáticas expresan IL-10R2 e IL-22R1, y se ha demostrado que el tratamiento con IL-22 induce su senescencia, mitigando así la fibrogénesis hepática.[140] Se cree que esto está mediado por la activación de STAT3, a través de vías dependientes de p53 y p21, ya que la eliminación de STAT3 anuló este efecto.[140]

La inducción de IL-22 también desempeña un papel protector en la fibrosis hepática al promover el cambio de macrófagos de un tipo M1 profibrogénico a un tipo M2 que resuelve la fibrosis, reduciendo así la producción de colágeno y la activación de las células estrelladas hepáticas. Este efecto también está mediado por la activación de la vía STAT3 y la supresión de las vías Erk1/2 y Akt, como se evidencia tanto en modelos animales como en el hígado humano.[145]

En varios modelos animales se han demostrado sus efectos beneficiosos para reducir la fibrosis,[146] atenuar la inflamación y la infección bacteriana[147] y disminuir la esteatosis.[148] Un ensayo clínico reciente evaluó el perfil de seguridad, la farmacocinética y la tolerabilidad de una proteína de fusión recombinante de IL-22 (F-652) en sujetos sanos, demostrando que fue bien tolerada y sin eventos adversos graves.[149] Sin embargo, en escenarios crónicos como en la cirrosis avanzada, la IL-22 es perjudicial con una función profibrogénica a través de un aumento de la señalización del TGF-b48. En estos pacientes, la principal fuente de IL-22 parecía provenir de los neutrófilos y de ILC3.[48]

Si bien la IL-22 puede ser un gran candidato para mejorar la inflamación y la fibrosis del hígado

causadas por diferentes enfermedades hepáticas en etapa temprana, es necesario examinar más a fondo sus efectos beneficiosos en la lesión hepática crónica.

d. Otros mediadores inflamatorios

IL-8: Interleucina-8, también conocida como CXCL8, se purificó originalmente a partir de cultivos de monocitos humanos estimulados con lipopolisacáridos (LPS)[150] y desempeña un papel crucial en la patogénesis de la fibrosis hepática, principalmente a través de sus potentes propiedades quimiotácticas.

La IL-8 no suele ubicarse dentro de las clasificaciones tradicionales de inflamación tipo 1, tipo 2 o tipo 3. Es un mediador clave en el reclutamiento de neutrófilos, basófilos y células T en el sitio de la lesión en el hígado,[151] lo que contribuye a la inflamación. El proceso comienza cuando los hepatocitos, bajo estrés o lesión, liberan IL-8, que luego se une a sus receptores, CXCR1 y CXCR2, en la superficie de las células inmunes objetivo.[152] Esta unión desencadena una cascada de eventos de señalización que facilitan la migración de estas células desde el torrente sanguíneo al tejido hepático.

Numerosos estudios han informado niveles elevados de IL-8 en pacientes con diversas formas de enfermedad hepática, incluidos VHC, ALD y MASH.[153,154] Estos niveles elevados se correlacionan con el grado de inflamación y fibrosis del hígado, lo que sugiere un papel directo de la IL-8 en la progresión de las enfermedades hepáticas.[155,156] Los mecanismos exactos por los cuales la IL-8 promueve la fibrosis aún están bajo investigación. La hepatitis alcohólica está relacionada con la infiltración de neutrófilos en el parénquima hepático, que se cree que inician una cascada inflamatoria para promover la fibrosis.[157]

IL-18: Interleucina-18 es una citocina proinflamatoria clave dentro de la superfamilia IL-1, crucial para la respuesta inmune contra infecciones e inflamación.[158] Inicialmente identificada por su papel en la inducción de IFN-γ y la promoción de respuestas Th1; al interactuar con el receptor de IL-18 (IL-18R), inicia una cascada que activa factores de transcripción como NF-κB, que culmina en la liberación de IFN-γ y otras citocinas inflamatorias para fortalecer la respuesta inmune.[159,160]

La interleucina-18 contribuye significativamente a la fibrosis hepática, como lo demuestran los niveles séricos más altos de IL-18 y de la proteína de unión a IL-18 (IL-18BP) en pacientes con cirrosis,[161,162] la expresión de IL-18 e IL-18r1 en HSCs y la capacidad de la IL-18 para promover la transdiferenciación de HSCs en miofibroblastos.[161]

El importante papel de la IL-18 en la fibrosis hepática está respaldado aún más por la evidencia que demuestra que la deficiencia del receptor de IL-18 en ratones conduce a una fibrosis hepática atenuada en modelos impulsados por la hiperactividad de NLRP3 específica de HSCs.[161] De manera similar, los ratones knockout para IL-18 muestran resistencia a la fibrosis inducida por MASH, marcada por menos miofibroblastos y menos acumulación de colágeno.[161]

Gal-3: Galectina-3, una proteína de 29-35 kDa con funciones intracelulares y extracelulares, desempeña un papel importante en muchos procesos celulares, incluidos la inflamación, la fibrosis, la proliferación, la apoptosis y la lesión tisular, entre otros.[163-165] Gal-3 está compuesto estructuralmente por tres dominios diferentes, un dominio N-terminal (ND) corto de 12 aminoácidos, un dominio amino-terminal grande rico en glicina, prolina y alanina y residuos de tirosina, y un dominio CRD COOH-terminal con estructura globular.

El primer indicio de la participación de la galectina-3 en la fibrosis hepática surge de los hallazgos que indican que la alteración del gen galectina-3 bloquea la activación de los miofibroblastos y la expresión del procolágeno tanto in vitro como in vivo, atenuando significativamente la fibrosis hepática.[165,166] Estos hallazgos demostraron que la galectina-3 es necesaria para la activación de miofibroblastos mediada por TGF-β y la producción de matriz, lo que indica su papel fundamental en la progresión de la fibrosis hepática a pesar de niveles equivalentes de lesión e inflamación hepática.[166]

Además, la galectina-3 también desempeña un papel importante en el proceso de fibrogénesis en la enfermedad hepática al mediar en el reclutamiento y la activación de células inmunes, lo que contribuye al entorno inflamatorio crucial para la fibrogénesis.

En respuesta a la lesión hepática, los ratones con deficiencia de galectina-3 y los ratones tratados con inhibidores de galectina-3 tienen menos células mononucleares que se infiltran en el hígado, incluidas células B, células dendríticas, células T, cé-

lulas asesinas naturales y macrófagos proinflamatorios.[167,168] Se cree que los efectos inflamatorios de la galectina-3 se deben a la mediación de la activación del inflamasoma NLRP3 en macrófagos y a la inducción de cascadas proinflamatorias de IL-17.[169]

En humanos, la expresión de galectina-3 está regulada positivamente en la cirrosis y está estrechamente relacionada con la progresión de la enfermedad hepática, donde los pacientes con una etapa más avanzada de la enfermedad tienen niveles más altos de galectina-3 circulante e intrahepática.[170] Además, en pacientes cirróticos, la galectina-3 intrahepática se correlaciona significativamente con los marcadores inflamatorios intrahepáticos, incluidos IL-6, MCP-1 e IL-8,[170] lo que apunta al importante papel de la galectina-3 en la mediación de la inflamación intrahepática en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave también muestran niveles intrahepáticos de galectina-3 más altos en comparación con la hepatitis alcohólica temprana.[170]

En pacientes pediátricos con atresia biliar (BA), los niveles plasmáticos de galectina-3 son significativamente más altos en la BA en etapa tardía en el momento del trasplante en comparación con la BA en etapa temprana en el momento del procedimiento de Kasai. Además, el recuento de macrófagos M2 positivos para galectina-3 está significativamente elevado en la BA en etapa tardía en comparación con otras enfermedades hepáticas crónicas en etapa tardía, lo que se correlaciona con marcadores de gravedad de la enfermedad, como las células estrelladas hepáticas activadas y la proliferación de conductos biliares.[171]

Los inhibidores de la proteína galectina GR-MD-02 y GM-CT-01 mitigan significativamente la fibrosis hepática en modelos murinos de enfermedad hepática inducida por toxinas. Estos tratamientos no solo redujeron la fibrosis y revirtieron la cirrosis, sino que también disminuyeron la cantidad de macrófagos que expresan galectina-3 y redujeron la presión portal. Estos resultados conducen a la investigación clínica de la balapectina, un inhibidor de carbohidratos complejos de Gal-3, para pacientes con cirrosis MASH con hipertensión portal, un importante factor de riesgo de mortalidad.[172] En un ensayo de fase IIb en el que participaron 162 pacientes, la balapectina no redujo significativamente la fibrosis en general, pero un subgrupo con várices esofágicas mostró mejores gradientes de presión venosa hepática.[172] Dada la baja toxicidad de la balapectina y sus posibles beneficios, actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase III que destaca la promesa terapéutica de atacar Gal-3 en las enfermedades hepáticas.

Conclusión

En conclusión, la inflamación es un actor central en el desarrollo y progresión de la fibrosis hepática, actuando como desencadenante y mediador del proceso fibrótico. La activación de las células estrelladas hepáticas y otras células productoras de colágeno, la acumulación de proteínas de la matriz extracelular y la alteración de la arquitectura del hígado son consecuencias de la respuesta inflamatoria a la lesión hepática. Los mediadores inflamatorios clave, incluidas las citocinas y quimiocinas, junto con el reclutamiento y la activación de diversas células inmunitarias, incluidos los neutrófilos, los macrófagos, las células asesinas naturales y las células T, enfatizan la compleja interacción entre la inflamación y la fibrogénesis.

Comprender estas interacciones proporciona información valiosa sobre los mecanismos que impulsan la fibrosis hepática y abre vías para desarrollar terapias dirigidas destinadas a modular respuestas inmunes específicas o vías de señalización para detener o revertir el proceso fibrótico y para mejorar los resultados de los pacientes que padecen enfermedades hepáticas crónicas.

Referencias

1. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. In: StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
2. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S82-88.
3. Karin D, Koyama Y, Brenner D, Kisseleva T. The characteristics of activated portal fibroblasts/myofibroblasts in liver fibrosis. Differentiation. 2016;92(3):84-92.
4. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. Compr Physiol. 2013;3(4):1473-1492.
5. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. J Hepatol. 2013;59(3):583-594.
6. Iannacone M, Andreata F, Guidotti LG. Immunological insights in the treatment of chronic hepatitis B. Curr Opin Immunol. 2022;77:102207.
7. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. Gastroenterology. 2012;143(5):1158-1172.
8. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology. 2011;141(5):1572-1585.
9. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-1347.
10. Hoppmann NA, Gray ME, McGuire BM. Drug-Induced Liver Injury in the Setting of Chronic Liver Disease. Clin Liver Dis. 2020;24(1):89-106.
11. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020.
12. Cordero-Espinoza L, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):85-96.
13. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(10):633-646.
14. Fabregat I, Moreno-Caceres J, Sanchez A, et al. TGF-beta signalling and liver disease. FEBS J. 2016;283(12):2219-2232.
15. Hata A, Chen YG. TGF-beta Signaling from Receptors to Smads. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016;8(9).
16. Miyazono K. TGF-beta signaling by Smad proteins. Cytokine Growth Factor Rev. 2000;11(1-2):15-22.
17. Attisano L, Lee-Hoeflich ST. The Smads. Genome Biol. 2001;2(8):REVIEWS3010.
18. Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. Adv Drug Deliv Rev. 2009;61(7-8):497-512.
19. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev. 2017;121:27-42.
20. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(3):151-166.
21. Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. Gastroenterology. 2014;147(3):577-594 e571.
22. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17006.
23. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet. 2003;362(9401):2089-2094.
24. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet. 2021;397(10290):2212-2224.
25. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol. 2007;81(1):1-5.
26. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. Int J Mol Sci. 2018;19(10).
27. Szabo G, Dolganiuc A, Mandrekar P. Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases. Hepatology. 2006;44(2):287-298.
28. Zhangdi HJ, Su SB, Wang F, et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. World J Gastroenterol. 2019;25(33):4835-4849.
29. Gustot T, Stadlbauer V, Laleman W, Alessandria C, Thursz M. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. J Hepatol. 2021;75 Suppl 1:S36-S48.
30. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. J Hepatol. 2021;74(3):670-685.
31. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014;60(1):197-209.
32. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013;13(3):159-175.
33. Wong J, Johnston B, Lee SS, et al. A minimal role for selectins in the recruitment of leukocytes into the inflamed liver microvasculature. J Clin Invest. 1997;99(11):2782-2790.
34. Essani NA, Fisher MA, Simmons CA, Hoover JL, Farhood A, Jaeschke H. Increased P-selectin gene expression in the liver vasculature and its role in the pathophysiology of neutrophil-induced liver injury in murine endotoxin shock. J Leukoc Biol. 1998;63(3):288-296.
35. McDonald B, McAvoy EF, Lam F, et al. Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids. J Exp Med. 2008;205(4):915-927.
36. Cho Y, Szabo G. Two Faces of Neutrophils in Liver Disease Development and Progression. Hepatology. 2021;74(1):503-512.
37. Bonder CS, Ajuebor MN, Zbytnuik LD, Kubes P, Swain MG. Essential role for neutrophil recruitment to the liver in concanavalin A-induced hepatitis. J Immunol. 2004;172(1):45-53.
38. de Oliveira THC, Marques PE, Poosti F, et al. Intravital Microscopic Evaluation of the Effects of a CXCR2 Antagonist in a Model of Liver Ischemia Reperfusion Injury in Mice. Front Immunol. 2017;8:1917.
39. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 Suppl 1:173-179.
40. Liu K, Wang FS, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. Cell Mol Immunol. 2020.
41. Zhou Z, Xu MJ, Cai Y, et al. Neutrophil-Hepatic Stellate Cell Interactions Promote Fibrosis in Experimental Steatohepatitis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;5(3):399-413.
42. Cai X, Wang J, Wang J, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy. Pharmacol Res. 2020;155:104720.
43. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(2):134-147.
44. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-1535.
45. Yazdani HO, Chen HW, Tohme S, et al. IL-33 exacerbates liver sterile inflammation by amplifying neutrophil extracellular trap formation. J Hepatol. 2017.
46. Fa P, Ke BG, Dupre A, Tsung A, Zhang H. The implication of neutrophil extracellular traps in nonalcoholic fatty liver disease. Front Immunol. 2023;14:1292679.
47. Calvente CJ, Tameda M, Johnson CD, et al. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223. J Clin Invest. 2019;129(10):4091-4109.
48. Fabre T, Molina MF, Soucy G, et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF-beta-dependent liver fibrosis. Sci Immunol. 2018;3(28).
49. Ibusuki R, Uto H, Arima S, et al. Transgenic expression of human neutrophil peptide-1 enhances hepatic fibrosis in mice fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. Liver Int. 2013;33(10):1549-1556.
50. Arino S, Aguilar-Bravo B, Coll M, et al. Ductular reaction-associated neutrophils promote biliary epithelium proliferation in chronic liver disease. J Hepatol. 2023;79(4):1025-1036.
51. Wang Z, Du K, Jin N, Tang B, Zhang W. Macrophage in liver Fibrosis: Identities and mechanisms. Int Immunopharmacol. 2023;120:110357.
52. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. J Hepatol. 2014;60(5):1090-1096.
53. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. Cell Signal. 2001;13(2):85-94.
54. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. Front Immunol. 2014;5:614.
55. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 2014;6:13.
56. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. 2004;25(12):677-686.

57. Wang C, Ma C, Gong L, et al. Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease. Front Immunol. 2021;12:803037.
58. Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. Hepatology. 2013;58(4):1461-1473.
59. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). Matrix Biol. 2018;68-69:463-473.
60. Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. Immunol Rev. 2000;174:5-20.
61. Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver immunology. Compr Physiol. 2013;3(2):567-598.
62. Notas G, Kisseleva T, Brenner D. NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. Clin Immunol. 2009;130(1):16-26.
63. Wijaya RS, Read SA, Schibeci S, et al. KLRG1+ natural killer cells exert a novel antifibrotic function in chronic hepatitis B. J Hepatol. 2019;71(2):252-264.
64. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. Gastroenterology. 2006;130(2):435-452.
65. Tosello-Trampont AC, Krueger P, Narayanan S, Landes SG, Leitinger N, Hahn YS. NKp46(+) natural killer cells attenuate metabolism-induced hepatic fibrosis by regulating macrophage activation in mice. Hepatology. 2016;63(3):799-812.
66. Choi WM, Ryu T, Lee JH, et al. Metabotropic Glutamate Receptor 5 in Natural Killer Cells Attenuates Liver Fibrosis by Exerting Cytotoxicity to Activated Stellate Cells. Hepatology. 2021;74(4):2170-2185.
67. Choi WM, Kim HH, Kim MH, et al. Glutamate Signaling in Hepatic Stellate Cells Drives Alcoholic Steatosis. Cell Metab. 2019;30(5):877-889 e877.
68. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):235.
69. Cenerenti M, Saillard M, Romero P, Jandus C. The Era of Cytotoxic CD4 T Cells. Front Immunol. 2022;13:867189.
70. Chen Y, Zander R, Khatun A, Schauder DM, Cui W. Transcriptional and Epigenetic Regulation of Effector and Memory CD8 T Cell Differentiation. Front Immunol. 2018;9:2826.
71. Reissing J, Berres M, Strnad P, et al. Th2 Cell Activation in Chronic Liver Disease Is Driven by Local IL33 and Contributes to IL13-Dependent Fibrogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;17(4):517-538.
72. Chackelevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2016;22(41):9096-9103.
73. Huang CH, Fan JH, Jeng WJ, et al. Innate-like bystander-activated CD38(+) HLA-DR(+) CD8(+) T cells play a pathogenic role in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2022;76(3):803-818.
74. Geginat J, Paroni M, Maglie S, et al. Plasticity of human CD4 T cell subsets. Front Immunol. 2014;5:630.
75. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. Blood. 2008;112(5):1557-1569.
76. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. Nat Rev Immunol. 2004;4(8):583-594.
77. Rau M, Schilling AK, Meertens J, et al. Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. J Immunol. 2016;196(1):97-105.
78. Her Z, Tan JHL, Lim YS, et al. CD4(+) T Cells Mediate the Development of Liver Fibrosis in High Fat Diet-Induced NAFLD in Humanized Mice. Front Immunol. 2020;11:580968.
79. Woestemeier A, Scognamiglio P, Zhao Y, et al. Multicytokine-producing CD4+ T cells characterize the livers of patients with NASH. JCI Insight. 2023;8(1).
80. Benechet AP, Iannacone M. Determinants of hepatic effector CD8(+) T cell dynamics. J Hepatol. 2017;66(1):228-233.
81. Chen X, Liu X, Jiang Y, Xia N, Liu C, Luo W. Abnormally primed CD8 T cells: The Achilles' heel of CHB. Front Immunol. 2023;14:1106700.
82. Li Y, Tang L, Guo L, et al. CXCL13-mediated recruitment of intrahepatic CXCR5(+)CD8(+) T cells favors viral control in chronic HBV infection. J Hepatol. 2020;72(3):420-430.
83. Nkongolo S, Mahamed D, Kuipery A, et al. Longitudinal liver sampling in patients with chronic hepatitis B starting antiviral therapy reveals hepatotoxic CD8+ T cells. J Clin Invest. 2023;133(1).
84. Bhat P, Leggatt G, Waterhouse N, Frazer IH. Interferon-gamma derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. Cell Death Dis. 2017;8(6):e2836.
85. Koda Y, Teratani T, Chu PS, et al. CD8(+) tissue-resident memory T cells promote liver fibrosis resolution by inducing apoptosis of hepatic stellate cells. Nat Commun. 2021;12(1):4474.
86. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):678-689.
87. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2014;1843(11):2563-2582.
88. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. Adv Wound Care (New Rochelle). 2020;9(4):184-198.
89. Sun Z, Chang B, Gao M, Zhang J, Zou Z. IL-33-ST2 Axis in Liver Disease: Progression and Challenge. Mediators Inflamm. 2017;2017:5314213.
90. Valle-Noguera A, Ochoa-Ramos A, Gomez-Sanchez MJ, Cruz-Adalia A. Type 3 Innate Lymphoid Cells as Regulators of the Host-Pathogen Interaction. Front Immunol. 2021;12:748851.
91. Tan Z, Qian X, Jiang R, et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. J Immunol. 2013;191(4):1835-1844.
92. Kono H, Fujii H, Ogiku M, et al. Role of IL-17A in neutrophil recruitment and hepatic injury after warm ischemia-reperfusion mice. J Immunol. 2011;187(9):4818-4825.
93. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011;2011:345803.
94. Yazdi AS, Ghoreschi K. The Interleukin-1 Family. Adv Exp Med Biol. 2016;941:21-29.
95. Meier RPH, Meyer J, Montanari E, et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Modulates Liver Inflammation and Fibrosis in Mice in a Model-Dependent Manner. Int J Mol Sci. 2019;20(6).
96. Gieling RG, Wallace K, Han YP. Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009;296(6):G1324-1331.
97. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. Cell. 2010;140(6):821-832.
98. Martin-Sanchez F, Diamond C, Zeitler M, et al. Inflammasome-dependent IL-1beta release depends upon membrane permeabilisation. Cell Death Differ. 2016;23(7):1219-1231.
99. Chen KW, Gross CJ, Sotomayor FV, et al. The neutrophil NLRC4 inflammasome selectively promotes IL-1beta maturation without pyroptosis during acute Salmonella challenge. Cell Rep. 2014;8(2):570-582.
100. Yerkovich ST, Rigby PJ, Fournier PA, Olynyk JK, Yeoh GC. Kupffer cell cytokines interleukin-1beta and interleukin-10 combine to inhibit phosphoenolpyruvate carboxykinase and gluconeogenesis in cultured hepatocytes. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36(8):1462-1472.
101. Zhou Z, Xu MJ, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. Cell Mol Immunol. 2016;13(3):301-315.
102. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. Annu Rev Immunol. 2005;23:1-21.
103. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. Int Immunol. 2010;22(5):347-352.
104. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. J Hepatol. 2016;64(6):1403-1415.
105. Choi S, Jung HJ, Kim MW, et al. A novel STAT3 inhibitor, STX-0119, attenuates liver fibrosis by inactivating hepatic stellate cells in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2019;513(1):49-55.
106. Kagan P, Sultan M, Tachlytski I, Safran M, Ben-Ari Z. Both MAPK and STAT3 signal transduction pathways are necessary for IL-6-dependent hepatic stellate cells activation. PLoS One. 2017;12(5):e0176173.
107. Zhang XL, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. J Biol Chem. 2005;280(13):12239-12245.
108. Liu H, Shen J, Lu K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model. Biochem Biophys Res Commun. 2017;486(2):239-244.

109. Klein C, Wustefeld T, Assmus U, et al. The IL-6-gp130-STAT3 pathway in hepatocytes triggers liver protection in T cell-mediated liver injury. J Clin Invest. 2005;115(4):860-869.
110. Moss ML, Jin SL, Milla ME, et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. Nature. 1997;385(6618):733-736.
111. Dostert C, Grusdat M, Letellier E, Brenner D. The TNF Family of Ligands and Receptors: Communication Modules in the Immune System and Beyond. Physiol Rev. 2019;99(1):115-160.
112. Grell M. Tumor necrosis factor (TNF) receptors in cellular signaling of soluble and membrane-expressed TNF. J Inflamm. 1995;47(1-2):8-17.
113. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. Nat Rev Immunol. 2015;15(6):362-374.
114. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF-kappaB: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. Cell. 2017;168(1-2):37-57.
115. Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. Semin Immunopathol. 2022;44(4):445-459.
116. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. Hepatology. 1997;26(6):1530-1537.
117. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 2008;135(6):1953-1960.
118. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. J Clin Invest. 1997;100(11):2777-2782.
119. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(6):349-364.
120. Potoupni V, Georgiadou M, Chatzigriva E, et al. Circulating tumor necrosis factor-alpha levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(11):3002-3014.
121. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. Hepatology. 2001;34(6):1158-1163.
122. Wandrer F, Liebig S, Marhenke S, et al. TNF-Receptor-1 inhibition reduces liver steatosis, hepatocellular injury and fibrosis in NAFLD mice. Cell Death Dis. 2020;11(3):212.
123. Tarrats N, Moles A, Morales A, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Mari M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. Hepatology. 2011;54(1):319-327.
124. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. Cytokine. 2015;75(1):14-24.
125. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. Cytokine. 2015;75(1):25-37.
126. Gieseck RL, 3rd, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. Nat Rev Immunol. 2018;18(1):62-76.
127. Hebenstreit D, Luft P, Schmiedlechner A, et al. IL-4 and IL-13 induce SOCS-1 gene expression in A549 cells by three functional STAT6-binding motifs located upstream of the transcription initiation site. J Immunol. 2003;171(11):5901-5907.
128. Dickensheets H, Vazquez N, Sheikh F, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 is an IL-4-inducible gene in macrophages and feedback inhibits IL-4 signaling. Genes Immun. 2007;8(1):21-27.
129. Su S, Zhao Q, He C, et al. miR-142-5p and miR-130a-3p are regulated by IL-4 and IL-13 and control profibrogenic macrophage program. Nat Commun. 2015;6:8523.
130. Hart KM, Fabre T, Sciurba JC, et al. Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF-beta. Sci Transl Med. 2017;9(396).
131. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(2):155-174.
132. Tang M, Lu L, Yu X. Interleukin-17A Interweaves the Skeletal and Immune Systems. Front Immunol. 2020;11:625034.
133. He S, Cui S, Song W, et al. Interleukin-17 Weakens the NAFLD/NASH Process by Facilitating Intestinal Barrier Restoration Depending on the Gut Microbiota. mBio. 2022;13(2):e0368821.
134. He B, Wu L, Xie W, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. BMC Immunol. 2017;18(1):33.
135. Xu J, Ma HY, Liu X, et al. Blockade of IL-17 signaling reverses alcohol-induced liver injury and excessive alcohol drinking in mice. JCI Insight. 2020;5(3).
136. Ma HY, Yamamoto G, Xu J, et al. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2020;72(5):946-959.
137. Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. Gastroenterology. 2012;143(3):765-776 e763.
138. Kartasheva-Ebertz D, Gaston J, Lair-Mehiri L, et al. IL-17A in Human Liver: Significant Source of Inflammation and Trigger of Liver Fibrosis Initiation. Int J Mol Sci. 2022;23(17).
139. Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. Hepatology. 2004;39(5):1332-1342.
140. Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. Hepatology. 2012;56(3):1150-1159.
141. Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, et al. Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10Rbeta) is a common chain of both the IL-10 and IL-22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes. J Biol Chem. 2001;276(4):2725-2732.
142. Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, et al. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. J Biol Chem. 2000;275(40):31335-31339.
143. Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. J Biol Chem. 2002;277(37):33676-33682.
144. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol. 2001;19:683-765.
145. Su SB, Qin SY, Xian XL, et al. Interleukin-22 regulating Kupffer cell polarization through STAT3/Erk/Akt crosstalk pathways to extenuate liver fibrosis. Life Sci. 2021;264:118677.
146. Xiang X, Hwang S, Feng D, Shah VH, Gao B. Interleukin-22 in alcoholic hepatitis and beyond. Hepatol Int. 2020;14(5):667-676.
147. Xiang X, Feng D, Hwang S, et al. Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice. J Hepatol. 2020;72(4):736-745.
148. Yang L, Zhang Y, Wang L, et al. Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22. J Hepatol. 2010;53(2):339-347.
149. Tang KY, Lickliter J, Huang ZH, et al. Safety, pharmacokinetics, and biomarkers of F-652, a recombinant human interleukin-22 dimer, in healthy subjects. Cell Mol Immunol. 2019;16(5):473-482.
150. Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(24):9233-9237.
151. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. Cell Mol Immunol. 2023;20(3):217-251.
152. Liu N, Bauer M, Press AT. The immunological function of CXCR2 in the liver during sepsis. Journal of inflammation. 2022;19(1):23.
153. Wang Z, Li B, Jiang H, et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1alpha pathway in human IL-8-expressing mice. Cytokine. 2021;138:155402.
154. Liu G, Wang X, Yang T, et al. High Interleukin-8 Levels Associated With Decreased Survival in Patients With Cirrhosis Following

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. Front Med (Lausanne). 2022;9:829245.
155. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. PLoS One. 2011;6(6):e21381.
156. Glass O, Henao R, Patel K, et al. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated With Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol Commun. 2018;2(11):1344-1355.
157. French SW, Mendoza AS, Afifiyan N, Tillman B, Vitocruz E, French BA. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2017;103(2):137-140.
158. Vecchie A, Bonaventura A, Toldo S, Dagna L, Dinarello CA, Abbate A. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? J Cell Physiol. 2021;236(3):1638-1657.
159. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. Front Immunol. 2022;13:919973.
160. Rex DAB, Agarwal N, Prasad TSK, Kandasamy RK, Subbannayya Y, Pinto SM. A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling. J Cell Commun Signal. 2020;14(2):257-266.
161. Knorr J, Kaufmann B, Inzaugarat ME, et al. Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis. Hepatology. 2023;77(6):1968-1982.
162. Ludwiczek O, Kaser A, Novick D, et al. Plasma levels of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein are elevated in patients with chronic liver disease. J Clin Immunol. 2002;22(6):331-337.
163. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell. 1994;76(4):597-598.
164. Karlsson A, Christenson K, Matlak M, et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. Glycobiology. 2009;19(1):16-20.
165. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(13):5060-5065.
166. Jiang JX, Chen X, Hsu DK, et al. Galectin-3 modulates phagocytosis-induced stellate cell activation and liver fibrosis in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012;302(4):G439-446.
167. Volarevic V, Milovanovic M, Ljujic B, et al. Galectin-3 deficiency prevents concanavalin A-induced hepatitis in mice. Hepatology. 2012;55(6):1954-1964.
168. Arsenijevic A, Milovanovic J, Stojanovic B, et al. Gal-3 Deficiency Suppresses Novosphyngobium aromaticivorans Inflammasome Activation and IL-17 Driven Autoimmune Cholangitis in Mice. Front Immunol. 2019;10:1309.
169. Tian J, Yang G, Chen HY, et al. Galectin-3 regulates inflammasome activation in cholestatic liver injury. FASEB J. 2016;30(12):4202-4213.
170. Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Vilatoba M, et al. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications. Liver Int. 2022;42(10):2260-2273.
171. Yoeli D, Mack CL, Luo Y, et al. Galectin-3 in biliary atresia and other pediatric cholestatic liver diseases. Hepatol Res. 2023.
172. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, et al. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. Gastroenterology. 2020;158(5):1334-1345 e1335.

Hipertensión Portal, Inflamación Y Fibrosis Hepática

Autores:
Rubén Sánchez-Aldehuelo.*, Luis Téllez Villajos.**, Agustín Albillos.***

*Médico Adjunto, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá. Madrid, España.
**Médico Adjunto, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá. Madrid, España.
***Catedrático de Medicina, Universidad de Alcalá. Jefe de Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid, España.

Fisiología

Flujo sanguíneo hepático

El sistema venoso portal canaliza el retorno venoso procedente de órganos y vísceras abdominales (esófago, estómago, intestino delgado, colon, bazo, vesícula biliar y páncreas) hacia el hígado. La vena porta principal se forma por la confluencia de la vena mesentérica superior y la vena esplénica, recibiendo esta última a su vez la sangre procedente de la vena mesentérica inferior. Al llegar al hilio hepático, la vena porta se bifurca dando lugar a las ramas portales derecha e izquierda, las cuales recibirán a su vez sangre de la vena cística y umbilical, respectivamente. Estas ramas portales se dividirán a nivel intrahepático en otras de menor tamaño para irrigar los diferentes segmentos, llevando la sangre a los sinusoides hepáticos. Posteriormente, la sangre se dirigirá hacia la vena cava inferior (VCI) a través de las venas suprahepáticas que recogerán la sangre de estos territorios. Característicamente, el lóbulo caudado (segmento I), drenará directamente hacia la VCI.[1,2]

Es importante conocer las peculiaridades de la circulación hepática con el fin de poder comprender mejor este sistema y las complicaciones derivadas de sus alteraciones. En condiciones normales, el hígado recibe un aporte vascular doble, arterial y venoso, que supone aproximadamente 30% del gasto cardiaco. La sangre arterial procedente de la arteria hepática (rama del tronco celiaco) es rica en oxígeno y representa aproximadamente 25% del flujo total. Por otro lado, la sangre venosa procedente de la vena porta es rica en nutrientes, y es el aporte sanguíneo mayoritario con 75% del flujo. Ambos sistemas vasculares van a converger en los sinusoides hepáticos: estructuras vasculares especializadas capaces de acomodar todo este aporte vascular y regular el flujo de una forma exquisita.[1-3]

Los sinusoides hepáticos son canales vasculares con unas características distintivas que los hacen muy especiales. Están recubiertos de unas células endoteliales muy permeables, fenestradas y sin membrana basal, que permiten el paso desde la luz vascular hacia los hepatocitos de macromoléculas. Entre las célu-

las endoteliales y el hepatocito existe un espacio virtual conocido como espacio de Disse en el cual se alojan células que juegan un papel clave en el desarrollo de la hipertensión portal (HTP), como son las células estrelladas hepáticas (CEH) y las células de Kupffer (sistema mononuclear fagocítico). Los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo de la HTP se expondrán posteriormente.[1-3]

Resistencia vascular hepática

De forma sencilla, el gradiente de presión portal (ΔP) viene determinada por el flujo vascular portal (Q) y la resistencia vascular (R) que se pone a este, quedando interrelacionados por la ecuación de la ley de Ohm: ΔP = Q x R. De esta forma, el gradiente de presión portal aumentará por el incremento del flujo o de la resistencia vascular, si bien en la mayoría de las ocasiones es resultados de un incremento en ambos componentes. El mecanismo de aumento del gradiente de presión portal vendrá determinado por la etiología de la HTP, siendo en el mundo occidental la cirrosis la causa predominante. De forma esquemática, la HTP podrá clasificarse según el lugar en que se origine en prehepática, hepática y posthepática. Esta clasificación se detallará más adelante, desarrollándose junto con el concepto de gradiente de presión venosa hepático.[1-3]

Mecanismos de regulación

El doble aporte vascular del hígado requiere que tenga que haber un buen equilibro en cuanto a la contribución del flujo sanguíneo que aportan la vena porta y la arteria hepática. Habitualmente, las variaciones en el flujo portal tienen una repercusión en el flujo de la arteria hepática, que tienden a amortiguar las variaciones en el flujo hepático absoluto, de tal forma que no exista una repercusión significativa en la presión portal. A modo de ejemplo, se identificará un incremento del flujo portal durante el periodo postprandial secundario a vasodilatación esplácnica y una reducción como consecuencia del aumento de vasoconstrictores adrenérgicos, como se observa en el shock hipovolémico, el ejercicio físico o algunos fármacos (beta bloqueantes o vasoconstrictores esplácnicos). Por el contrario, en condiciones patológicas como son la trombosis portal o arterial, el mecanismo de autorregulación favorecerá el aumento del aporte arterial y venoso respectivamente, como mecanismo compensador.[2,3]

Hipertensión portal en la cirrosis

El término de HTP hace referencia al síndrome clínico consecuencia del aumento patológico de la presión venosa portal. Este incremento va a producir que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior (gradiente de presión portal) se eleve por encima de los valores considerados como normales: 1-5 mmHg.

Valores entre 5-10 mmHg representarán la HTP subclínica, siendo el umbral de los 10 mmHg el que define a la HTP clínicamente significativa (HPCS), a partir del cual se observará la aparición de las complicaciones de la cirrosis, así como un ensombrecimiento del pronóstico. De una forma pragmática se han definido dos componentes implicados en el incremento de esta resistencia vascular intrahepática: estructural y dinámico, cuya interrelación se conoce cada vez mejor como se expone a continuación.[4]

Componente estructural

La resistencia intrahepática va a venir determinada en parte por otra ley física, la de Poiseuille, en la que se relacionará de forma directamente proporcional con la viscosidad del fluido (η) y la longitud del vaso (L) y de forma inversa al radio del vaso (r) elevado a su cuarta potencia. Por este motivo, se deduce que pequeñas variaciones en el calibre vascular van a suponer grandes variaciones en la resistencia.

$$R = \frac{8\eta L}{(\pi r^4)}$$

En este aspecto, encontraremos unos factores puramente mecánicos como son el depósito de co-

lágeno, la formación de nódulos de regeneración y la aparición de microtrombos, que van a producir una distorsión de la arquitectura vascular. La evidencia de la cirrosis como estado protrombótico es cada vez mayor. En este contexto, la formación de microtrombos en los sinusoides hepáticos contribuiría a un aumento de la resistencia, desarrollo de fibrosis y extinción del parénquima hepático. Todo este proceso de cambio estructural va a perpetuarse a través de la activación de mecanismos de señalización y transducción originados por estímulos mecánicos. De hecho, desde un punto de vista mecanobiológico, estas fuerzas de estrés, consecuencia de las alteraciones estructurales incidirían sobre las propias células hepáticas, contribuyendo a la aparición y progresión de la HTP. Sin embargo, existen otros factores funcionales cuyo desequilibrio va a jugar un papel imprescindible, contribuyendo en hasta 25-30% del incremento de resistencia.[2,3,5-8]

Formas de fibrosis según etiología de la enfermedad

Existen diferentes patrones de desarrollo de fibrosis que conducirán a cirrosis dependiendo del tipo de etiología subyacente. Se pueden agrupar en varios tipos en función de la topografía del parénquima dañado y el tipo de mecanismo profibrogénico implicado. En la *fibrosis biliar* (colangitis biliar o esclerosante primaria) se identifica una proliferación ductular y de los miofibroblastos de la interfase parénquima-espacio porta, que conduce a tabiques porto-portales que rodean nódulos hepatocitarios. En este tipo de fibrosis, el espacio centrolobulillar se vería afectado de forma tardía. En la *fibrosis postnecrótica* (hepatitis virales, autoinmune), sin embargo, lo primero que ocurre es la formación de septos porto-centrales, debido a la inflamación y necrosis en puentes que tiene lugar en estas regiones. Es característica la arterialización de los sinusoides y la marcada neoangiogéneis en estos septos, que conduce a desestructuración de las conexiones entre el sistema portal y la vena central lobulillar, y lleva a la aparición precoz de HTP. En el modelo de *fibrosis pericentral/perisinusoidal* (hepatopatía por esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica), el depósito de matriz extracelular ocurre inicialmente alrededor de la vena central lobulillar y se acompaña también de la arterialización de los sinusoides. Por último, en la *fibrosis centrolobular* (obstrucción venosa, insuficiencia cardiaca) es característica la aparición de tabiques centro-centrales y lobulación inversa. Estos diferentes patrones van a marcar el ritmo de evolución de la enfermedad hepática, el comportamiento necroinflamatorio y la aparición y progresión de la HTP.[9-11]

Componente dinámico

El componente dinámico de la HTP va a consistir en dos fenómenos predominantes: inicialmente, uno local de vasoconstricción intrahepática, que irá seguido posteriormente de uno de otro de vasodilatación esplácnica y sistémica (circulación hiperdinámica), favorecido por la propia progresión de la HTP. El aumento del tono vascular intrahepático va a ser resultado del desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, que van a contribuir a la disfunción endotelial y la contracción de las CEH, entre otros, tal y como se expondrá a continuación, reflejado también en la **FIGURA 1**.

La célula endotelial sinusoidal sufre, como respuesta a agresiones y daño hepático, una reprogramación a nivel funcional y una transformación fenotípica, que le harán perder sus propiedades morfológicas características. De esta forma, se va a identificar una disminución de la disponibilidad de agentes vasodilatadores, siendo el más importante de ellos el óxido nítrico (NO), sintetizado mayoritariamente en la célula endotelial. Debido a modificaciones postraslacionales de su enzima productora, la NO sintasa endotelial (NOS) así como a la presencia de especies reactivas de oxígeno, se identificará una disminución de este vasodilatador. Esta molécula no solo se verá implicada en el control del tono vascular, sino que mediará a inhibición de la trombosis y bloqueará la activación de las CEH. Al mismo tiempo, se observará un aumento de agentes vasoconstrictores (endotelina-1 [ET-1], noradrenalina, tromboxano A2, angiotensina, vasopresina y leucotrienos), así como una respuesta incrementada a la acción de estas moléculas. En cuanto a los cambios morfológicos, se identificará una pérdida de las fenestraciones y una aparición de depósito de membrana basal y otras proteínas de la matriz extracelular en un fenómeno conocido como capilarización, mediado por agentes como el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y la caveolina-1. Al mismo tiempo, mediante el proceso de angio-

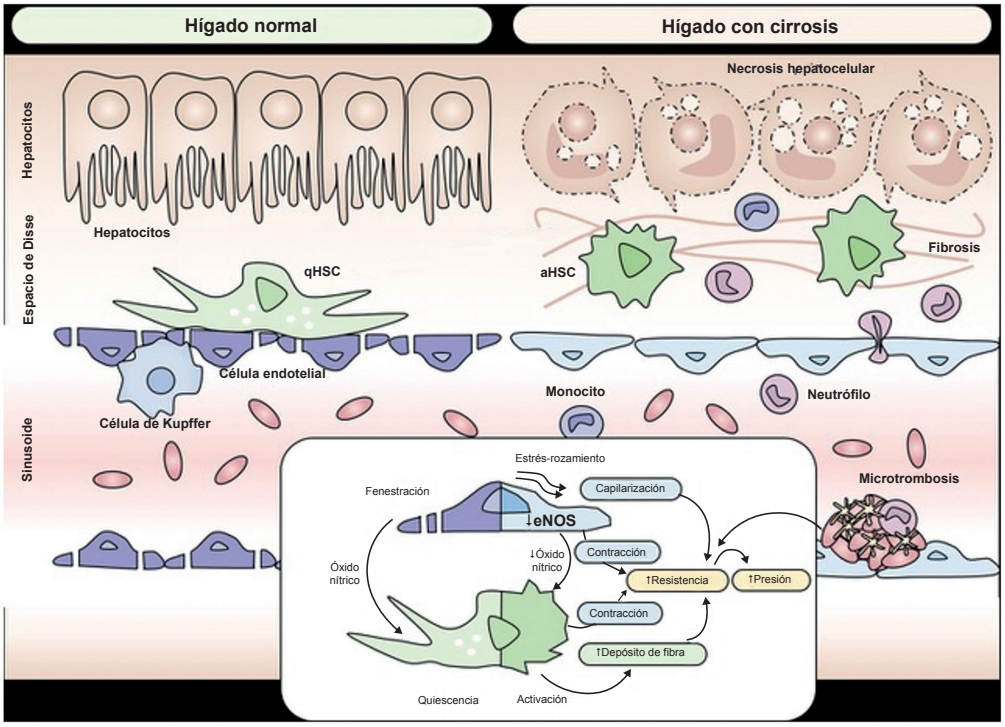


FIGURA 1. Durante el proceso de daño hepático que conduce a la cirrosis se identifican múltiples alteraciones en el microambiente, arquitectura y comunicación celulares, algunas de las cuales pueden verse reflejadas en la figura. Como respuesta a este daño, las células endoteliales pierden sus características fenestraciones, con depósito de membrana basal, en un fenómeno conocido como capilarización. Además, debido a la reducción de la actividad de la eNOS, se favorecen fenómenos de vasoconstricción. Por otro lado, la activación de las células hepáticas estrelladas desde su fenotipo quiescente, también contribuyen a esta contracción y al depósito de matriz extracelular. Por último, los fenómenos de microtrombosis, van a promover la aparición de hipertensión portal.

CHEq: célula hepática estrellada quiescente; CHEa: célula hepática estrellada activada; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

génesis, se observará crecimiento y proliferación de las células endoteliales ya existentes, que van a contribuir a su vez al proceso de fibrosis. Estos cambios estarán mediados por moléculas reguladoras angiocrinas, que van a repercutir a su vez sobre otras células como las CEH. Un ejemplo de esto será la producción aumentada de fibronectina por las células endoteliales sinusoidales en respuesta al daño celular. Esta molécula no solo será un componente esencial de la fibrosis de la matriz extracelular, sino que actuará a su vez como señal paracrina para la proliferación y estimulación de CEH en la producción de ET-1.

Las CEH, por su parte, también van a ser clave en el aumento de la resistencia vascular intrahepática, ya que, al activarse, va a proliferar adoptar un fenotipo de miofibroblasto. En condiciones normales, este tipo de células van a comportarse como almacén de vitamina A y contribuyen al metabolismo de la matriz extracelular, así como a regular el calibre del sinusoide al actuar como pericitos. Su activación, como células del sistema inmune innato, va a producirse mediante la unión a su superficie de determinados ligandos, presentes en procesos de daño hepático. Algunos de estos ligandos van a ser moléculas derivadas de productos de traslocación bacteriana, como el lipopolisacárido, (eje intestino-hígado), mientras que otras serán liberadas por la lesión hepatocitaria, como sería el caso de HMGB1 en el contexto del alcohol. La activación de estas células conducirá también a la vasoconstricción de las células endoteliales sinusoidales por producción de proteínas de músculo liso como la actina y al depósito de matriz extracelular en el espacio perisinusoidal, con proteínas como la fibronectina. Este sería un claro ejemplo de la interrelación entre inflamación y progresión del daño hepático e HTP.

Es importante destacar que estas células también presentarán hiperreactividad frente a estímulos vasoconstrictores, mediada, entre otros mecanismos, por la activación de la vía RhoA/Rho-kinasa.

Finalmente, definiremos de forma breve el proceso de angiogénesis en la circulación intrahepática, que será favorecido por la activación de varias cascadas moleculares, siendo las más estudiadas las de VEGF y Notch, con sus respectivos ligandos. Este tendrá lugar mediante dos mecanismos principales: ramificación (*sprouting*) e intususcepción. En el primero de ellos, se generarán nuevas estructuras vasculares mediante la aparición de yemas o brotes, mientras que en el segundo se producirán divisiones de los vasos ya existentes. Ambos contribuirán a la aparición de canales vasculares tortuosos y de menor calibre que conectan las ramificaciones portales y las venas centrales, reemplazando así a los sinusoides hepáticos. Su morfología aberrante generará un flujo turbulento que favorecerá también el aumento de la resistencia intrahepática.[12-17]

Circulación hiperdinámica: mecanismos

Mientras que en el territorio vascular hepático predomina el componente de vasoconstricción, a nivel esplácnico y sistémico (pulmonar, muscular…) se identifica un ambiente de vasodilatación arterial, que irá acompañado de un aumento compensador del gasto cardiaco. Todo ello va a producir un incremento neto del flujo sanguíneo aferente hacia el sistema venoso portal, favoreciendo un aumento progresivo de la presión en este territorio. Estos fenómenos hemodinámicos se irán agravando conforme evoluciona el síndrome clínico de la HTP. Tanto es así que, a pesar de que inicialmente es el componente estructural intrahepático el responsable del incremento de la presión, secuencialmente se irán sumando mecanismos hemodinámicos más complejos a nivel sistémico que cobrarán una mayor relevancia en cuanto a la contribución al empeoramiento de la HTP. Este intrincado proceso estará mediado por agentes vasoactivos como el NO, el CO (monóxido de carbono), la prostaglandina I2, glucagón o endocannabinoides. Además, se observa una regulación a la baja de la vía RhoA/Rho-kinasa que contribuye a una hipocontractilidad vascular, que perpetúa esta vasodilatación. En este escenario jugará un papel clave VEGF, que será liberado en condiciones de estrés, como puede ser el mecánico o la hipoxia, e inducirá la eNOS. Al mismo tiempo, favorecerá el proceso de angiogénesis, que contribuirá a la hiperemia de este territorio, al resultar todo ello en un incremento de la sangre aferente hacia el territorio porta, lo que a su vez contribuirá al aumento de la presión.

Esta vasodilatación esplácnica es responsable de un descenso del volumen arterial efectivo y de la presión arterial media detectado por los barorreceptores, lo que va a desencadenar una estimulación de los sistemas neurohumorales endógenos de forma compensadora. De esta manera, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático y arginina-vasopresina conducen a la retención de agua y sodio, expansión de volumen plasmático y aumento del gasto cardiaco (estimulación ß1-adrenérgica), que incrementarán aún más el flujo portal. Estos mecanismos serán los responsables de la aparición de complicaciones de la HTP como la ascitis. Conforme progresa esta disfunción hemodinámica, la sobrecompensación llevada a cabo por el corazón será insuficiente para satisfacer las necesidades de la circulación sistémica. Esto será especialmente patente bajo condiciones de estrés, como en el contexto de una infección, donde las respuestas inotropa y cronotropa del corazón serán insuficientes, dando lugar a otras complicaciones como el síndrome hepatorrenal.[12,14,17,18]

Colaterales porto-sistémicas

A pesar de que este mecanismo no contribuye *per se* al aumento de la presión portal, sí será una consecuencia de esta y, como veremos, se relacionará con la aparición de complicaciones de la HTP. Como ya se ha comentado, el propio aumento de la presión portal (estrés mecánico) estimulará la producción de NO y factores angiogénicos en el lecho vascular arterial esplácnico, sobre todo VEGF y factor de crecimiento placentario (PlGF). Ambos, favorecerán la reapertura de estructuras vasculares obliteradas preexistentes, pero también el desarrollo de nuevas colaterales (*shunts*) portosistémicas. Estas colaterales surgen con el fin de descomprimir el hiperaflujo portal secundario a la vasodilatación esplácnica, si bien no logran este objetivo de una forma eficaz, por tratarse de vasos de alta resistencia. A pesar de que la aparición de estas colaterales podría reducir de forma teórica la presión portal, la evolución de la HTP contribuye a la dilatación

e ingurgitación vascular, aumento de resistencia y aparición de posibles complicaciones de la HTP. En primer lugar, el desarrollo de varices esofagogástricas podrá culminar en una hemorragia por HTP, cuando la presión portal alcance los 12 mmHg, superando el dintel de tensión que soporta la pared vascular. Por otro lado, la conexión anómala con el territorio sistémico, evitando el paso de la sangre procedente del territorio portal por el hígado, será uno de los principales implicados en la encefalopatía hepática.[12,14]

Contribución a la hipertensión portal

Tanto el componente estructural estático como el dinámico contribuyen a la aparición y desarrollo de la HTP. Mientras que el primero es más patente en las fases iniciales de la cirrosis y de HTP subclínica, el segundo empeora con la progresión de la enfermedad y se relaciona con la aparición de la HPCS y de las complicaciones de la HTP. Ambos componentes se verán claramente agravados por algunos factores externos como la inflamación sistémica, cuyo máximo exponente vendrá representado por el fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF, *acute-on-chronic liver failure*). En fases avanzadas de la enfermedad hepática se hace patente la presencia de fenómenos de traslocación de bacterias y productos bacterianos (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*), que van a contribuir a la creación de un ambiente proinflamatorio. Este proceso será mediado, una vez más, por la liberación de agentes vasoactivos, entre los que destaca el NO, responsables de la activación endotelial y disfunción microvascular. Todo ello junto con la puesta en marcha de mecanismos neurohumorales compensadores, así como la liberación de citoquinas (TNFα, interleukinas 6 y 8) y productos derivados del daño hepatocitario (DAMPs, *damage-associated molecular patterns*) contribuirá a agravar el estado de vasodilatación arterial sistémica e hipoperfusión, cuyo estadio final es la disfunción multiorgánica.[17,18]

Medida de la presión portal: gradiente de presión venosa hepático

Actualmente, el método de elección para medir el gradiente venoso portal es mediante la cateterización de las venas suprahepáticas y la determinación del gradiente de presión venosa hepático (GPVH). Este procedimiento se lleva a cabo con aplicación de anestesia local en el punto de punción (habitualmente la vena yugular derecha) y requiere de la monitorización no invasiva de las constantes vitales. En el punto de punción se colocará un introductor, por el cual se avanzará mediante control radiológico a través de la VCI un catéter con un balón en su punta hasta alcanzar las venas suprahepáticas.[4,19]

El gradiente de presión portal (medido como GPVH) correspondería a la diferencia de presiones entre la presión venosa hepática enclavada (PVHE) y la presión venosa hepática libre (PVHL). La PVHE se determinará mediante la oclusión de una de las venas hepáticas cateterizadas con un balón, que interrumpirá el flujo venoso mientras se mantenga hinchado. La posición correcta de este balón se confirmará mediante la administración de un pequeño volumen de contraste, que también servirá para identificar la presencia de colaterales venovenosas, que podrían infraestimar la medición del GPVH. De esta forma, la presión de la columna de fluido que se forma se equilibrará con el territorio vascular previo, en este caso, los sinusoides hepáticos. La PVHE será, por tanto, una medición de la presión sinusoidal en un hígado sano, no de la presión portal. Esta última será ligeramente mayor (en torno a 1 mmHg), ya que el flujo vascular se distribuirá por los sinusoides gracias a las conexiones y a la distensibilidad de este territorio. En un hígado cirrótico, sin embargo, esta descompresión no podrá llevarse a cabo debido a la distorsión arquitectural y rigidez del parénquima, por lo que la PVHE será equivalente a la presión portal. Por último, la PVHL se determinará midiendo la presión en una vena suprahepática con el catéter deshinchado. Para llevar a cabo esta medición de forma correcta, la punta del catéter deberá localizarse en una de las venas suprahepáticas, a unos 2-4 cm de su unión con la VCI La PVHL deberá ser similar (diferencia de menos de 2 mmHg) de la registrada en la VCI. De no ser así, esto podría traducir una malposición del catéter o una obstrucción a ese nivel. En la **TABLA 1** se detallan los hallazgos característicos de la medición del GPVH en las diferentes situaciones que causan HTP, así como las principales etiologías responsables.[4,19,20]

Por último, es importante hacer algunas salvedades. En primer lugar, que algunas etiologías van a contribuir a la HTP por medio de varios mecanis-

TABLA 1. Clasificación y características de la hipertensión portal según el gradiente de presión venosa hepático (GPVH).

	Prehepática	Intrahepática			Posthepática
		Presinusoidal	Sinusoidal	Postsinusoidal	
PVHE	N	N	↑	↑	↑
PVHL	N	N	N	↑	↑
GPVH	N	N	↑	↑	N
Etiologías más relevantes	Trombosis portal Trombosis esplénica	Colangitis biliar primaria Esquistosomiasis Enfermedad vascular portosinusoidal Sarcoidosis	Cirrosis hepática	Síndrome de obstrucción sinusoidal	Síndrome de Budd-Chiari Insuficiencia cardiaca congestiva Pericarditis constrictiva

PVHE: presión venosa hepática enclavada; PVHL: presión venosa hepática libre; GPVH: gradiente de presión venosa hepático; N: normal.

mos al mismo tiempo (ej. la colangitis biliar primaria o la sarcoidosis pueden producir HTP pre y postsinusoidal), En segundo lugar, que el GPVH no es de utilidad para detectar las causas prehepáticas o presinusoidales de HTP, ya que, aunque la presión en la vena porta esté incrementada, los valores del GPVH no se verán alterados. En estos casos, al no poderse cuantificar el componente presinusoidal, el GPVH estaría infraestimando el grado real de HTP. Por tanto, el GPVH servirá para evaluar de forma adecuada aquellas condiciones que originen HTP sinusoidal o postsinusoidal. Finalmente, en aquellos pacientes que presenten signos clínicos de HTP en el contexto de una hepatopatía crónica, pero cuyo GPVH sea inferior a 10 mmHg, se recomienda descartar la presencia de enfermedades vasculares portosinusoidales.[19,20]

Papel de la hipertensión portal

Progresión de la cirrosis

La cirrosis progresa a través de diferentes estadios según avanza la enfermedad. Se detallarán posteriormente, pero de forma sencilla podrían agruparse en un estadio compensado y otro descompensado, cada uno de los cuales asociará características propias, que le confieren un pronóstico diferente. El paso de uno a otro vendrá determinado por la aparición de una descompensación aguda de la enfermedad, resultado de complicaciones de la hipertensión portal: ascitis, hemorragia por hipertensión portal o encefalopatía hepática.[18,21]

Es interesante incidir en el dintel de los 10 mmHg de GPVH como valor clave a partir del cual aumenta de forma significativa el riesgo de aparición de varices esofagogástricas y de descompensación en pacientes previamente compensados, justificando así el término de HTP clínicamente significativo. Esto queda reflejado en el estudio llevado a cabo por Ripoll et al. en el que se incluyeron pacientes con cirrosis compensada con GPVH > 5 mmHg sin varices esofagogástricas. Durante el seguimiento de 51 meses, 29% presentó descompensación, siendo la más frecuente en forma de ascitis (74%). El valor de 10 de mmHg de GPVH fue la mejor herramienta para predecir el riesgo de descompensación, superando la capacidad de discriminación de otras como la albúmina o la puntuación MELD (*Model for end-stage liver disease*). De esta forma, aquellos pacientes compensados con GPVH < 10 mmHg tienen una probabilidad del 90% de no presentar descompensación en los próximos 4 años, sin haberse observado ninguna descompensación en los primeros 20 meses de seguimiento. Además, se observó cómo el grado cuantitativo de HTP influye de forma importante en el riesgo de descompensación, al determinar un hazard ratio de 1,11. Esto quiere decir que por cada incremento de 1 mmHg de GPVH existe un aumento del riesgo de descompensación clínica del 11%.[22,23]

Es necesario hacer hincapié en que el grado de concordancia entre la presión portal y el GPVH en el contexto de la cirrosis por enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) no es tan preciso como lo es en la cirrosis de etiología viral o por alcohol. Esto significaría que el GPVH podría estar infraestimando la presión portal, identificándose características propias de la HTP con valores inferiores a los 10 mmHg.[24,25]

Disfunción circulatoria sistémica

El incremento progresivo del grado del HTP se va a relacionar con el empeoramiento de la disfunción circulatoria sistémica del paciente con cirrosis hepática. De esta forma, aquellos pacientes con HPCS van a asociar cifras mayores de gasto e índice cardiacos y menores de resistencia vascular periférica (vasodilatación esplácnica) Además, estos valores empeoran progresivamente conforme lo hace la HTP, desde los pacientes con HTP subclínica, pasando por aquellos con HPCS sin varices y finalmente aquellos con HPCS con varices. Esta distinción entre grupos con y sin HPCS, además de un valor pronóstico (ver Estadios de la enfermedad), también tiene una correlación fisiopatológica. Esto se observa claramente con la respuesta hemodinámica a los betabloqueantes no selectivos (BBNS), en forma de descenso del GPVH, que será mayor en el grupo de pacientes con HPCS que en el de HTP subclínica. La explicación subyacente vendría dada porque en la HPCS, el componente mayoritario que contribuye a la HTP es consecuencia del estado hiperdinámico, el cual es contrarrestado con la acción de los BBNS. En los pacientes con HTP, por el contrario, el componente principal que contribuye al incremento de la presión portal será consecuencia de la resistencia intrahepática.[18,26]

Estadios de la enfermedad

A lo largo de la historia natural de la cirrosis, la aparición de determinadas características clínicas se ha asociado con diferentes valores pronósticos. A pesar de que estos diferentes estadios no siempre siguen una secuencia lineal de progresión, sí permiten agrupar a los pacientes en función de su pronóstico y riesgo de mortalidad asociado. De forma sencilla y con el fin de interrelacionar ambos conceptos, los estadios 1 y 2 se corresponderían con la fase compensada de la enfermedad, y del 3 al 6 con la fase descompensada.[18,27]

Estadio 1: Cirrosis compensada sin varices. Constituye el estadio clínico más temprano, con bajas tasas de descompensación y mortalidad. A su vez, se ha propuesto la división de esta fase entre un estadio 0 (cirrosis compensada sin HPCS) y un estadio 1 (cirrosis compensada con HPCS), ya que los pacientes de este último grupo presentarían un mayor riesgo de desarrollar varices gastroesofágicas, descompensación y/o hepatocarcinoma. En el estadio 0 el principal objetivo de tratamiento será eliminar la causa subyacente de la enfermedad hepática para evitar su progresión. Además de esto, en el estadio 1, basándose en la fisiopatología del estado hiperdinámico de la HPCS y a la luz de los resultados del ensayo clínico PREDESCI, el uso de BBNS podría utilizarse como considerarse de descompensaciones, principalmente ascitis, en pacientes con HPCS independientemente de la presencia o no de varices esofagogástricas.[26-28]

Estadio 2: Cirrosis compensada con varices gastroesofágicas. Estos pacientes presentan HPCS, con un riesgo a los 5 años de sangrado por varices del 8%, de muerte previa al desarrollo de descompensación del 10% y de descompensación diferente al sangrado por varices del 20% (principalmente ascitis). El objetivo de tratamiento será, por tanto, evitar la aparición de descompensaciones de la enfermedad, estando mejor establecido el uso de BBNS incluso en pacientes con varices pequeñas, particularmente cuando la eliminación del agente causal no sea posible.

Estadio 3: Descompensación en forma de hemorragia por HTP. Los pacientes cuya primera descompensación es en forma de hemorragia asocian mejor pronóstico que aquellos que debutan con otro tipo de descompensación (siendo ascitis la más frecuente) o con ascitis y hemorragia. Presentan a los 5 años una tasa de mortalidad sin otras descompensaciones del 18-20%, un riesgo de resangrado del 19% y un riesgo de aparición de otra descompensación de en torno al 50%.

Estadio 4: Descompensación diferente a la hemorragia por HTP. Incluiría la primera descompensación en forma de ascitis, encefalopatía hepática o de ictericia no obstructiva. La forma más frecuente de primera descompensación es la ascitis (33% a 12 años), siendo menos frecuentes la encefalopatía y la ictericia. En este grupo de pacientes la mortalidad a los 5 años es del 25%.

Estadio 5: Desarrollo de una nueva descompensación tras cualquier primer episodio de descompensación. La mayor parte de los pacientes desarrollan una segunda descompensación antes de fallecer. La asociación más frecuente es el sangrado por varices y la ascitis. Independientemente de la combinación, la mortalidad a los 5 años en este estadio es del 88%.

Estadio 6: Cirrosis descompensada en estadio avanzado o terminal. El empeoramiento de disfunción circulatoria (vasodilatación esplácnica y cir-

culación hiperdinámica) asociado a la traslocación bacteriana y la inflamación sistémica resultantes, favorece la progresión de la enfermedad hacia la disfunción multiorgánica característica de este estadio. Clínicamente, se manifestará en forma de ascitis refractaria, infecciones bacterianas sistémicas, encefalopatía e ictericia persistentes, fallo renal, circulatorio y respiratorio, asociando una mortalidad al año que ronda en 80%.[27]

Recompensación y regresión

Definición y mecanismos

En los últimos años, se ha producido un desafío del paradigma clásico de cirrosis como enfermedad irreversible, resultado final del proceso de fibrosis en el contexto de la enfermedad hepática crónica. Varios estudios han señalado la posibilidad de mejoría de la función hepática que se acompaña de regresión de la inflamación y fibrosis, pérdida de la nodularidad y mejoría en la arquitectura hepática tras el tratamiento etiológico exitoso de la hepatopatía. Estos cambios se traducirían clínicamente en una resolución mantenida de las complicaciones previas de la enfermedad hepática. Con el fin de contar con una definición estandarizada del concepto de recompensación, en el consenso sobre HTP de Baveno VII se introdujeron los siguientes criterios para definir el concepto de recompensación, entendiendo esta como una mejoría al menos parcial de los cambios estructurales y funcionales:

- Eliminación, supresión o curación de la causa etiológica de la cirrosis (carga viral negativa de forma sostenida en VHB y VHC y abstinencia alcohólica mantenida en el tiempo en cirrosis inducida por alcohol).
- Resolución de la ascitis tras la suspensión del tratamiento diurético, de la encefalopatía hepática sin lactulosa ni rifaximina y ausencia de recurrencias de sangrado variceal durante al menos 12 meses.
- Mejoría estable de las pruebas bioquímica de función hepática, evaluadas por las cifras de albúmina, INR y bilirrubina.

De esta manera la resolución de la ascitis con tratamiento diurético o tras la implantación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) y/o la ausencia de hemorragia por HTP en pacientes en profilaxis secundaria o tras TIPS sin la supresión de la causa etiológica ni la mejoría de la función hepática no puede considerarse como recompensación.

La evidencia publicada hasta el momento acerca de este concepto es más sólida en el caso de las hepatitis crónicas por virus de la hepatitis B y C, aunque también en la cirrosis de etiología alcohólica. Sin embargo, en otras hepatopatías, la aplicación clínica del concepto de recompensación no es tan sencillo, dada la ausencia de un tratamiento etiológico, tal y como ocurriría en la EHGNA o en las hepatopatías no virales (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedades por depósito, etc.).[20,29]

Persistencia de la hipertensión portal

Es necesario destacar que la regresión de la fibrosis podría no acompañarse de la resolución completa de la HTP. Hasta el momento, los estudios que han demostrado una reducción de la presión portal tras un tratamiento etiológico satisfactorio han tenido lugar en pacientes con cirrosis compensada de etiología viral. Por este motivo, será conveniente evaluar de forma individualizada en cada paciente la pertinencia de mantener o no la profilaxis con BBNS. Del mismo modo, no está claro qué ocurre con los mecanismos moleculares involucrados en la hepatocarcinogénesis tras la recompensación, por lo que también se recomienda individualizar la necesidad de mantener el cribado de hepatocarcinoma en estos pacientes.[20,29]

Dianas terapéuticas

Tras haber expuesto los mecanismos que se encuentran detrás del inicio y progresión de la HTP, es lógico pensar que los tratamientos irán dirigidos a contrarrestar los diferentes mecanismos implicados. De forma esquemática los dividiremos en 3 grandes grupos, en función de su diana terapéutica: componente estructural (fibrosis), componente dinámico (resistencia intrahepática) y el componente de flujo (circulación hiperdinámica). El primero de estos apartados se desarrollará de manera extensa en el Capítulo 19 (Focos terapéuticos en la fibrosis hepática), por lo que no se tratará en el presente capítulo.

Componente dinámico

El aumento de la resistencia vascular intrahepática será fruto del desequilibrio entre los factores va-

TABLA 2. Dianas terapéuticas en la hipertensión portal según el mecanismo de acción.

Diana terapéutica	Fármaco	Modelo	Resultados
Inhibición de la vasoconstricción			
ET-1	ET_A y ET_B ra	Preclínico (animal) [32]	Dilatación sinusoide y ↓ presión portal
	ET_A y ET_B ra	Preclínico (animal) [48]	Dilatación sinusoide y ↓ presión portal y fibrosis
	ET_A ra (Ambrisentan)	Clínico (n=12) [49]	↓ presión portal
	ET_A y ET_B ra	ECA (n=16) [50]	No efecto hemodinámico
	ET_A y ET_B ra (Macitentan)	ECA (n=85, cirrosis e HTPoP) [51]	↓ resistencia vascular pulmonar
	ET_A y ET_B ra (Ambrisentan)	ECA (n=31, cirrosis e HTPoP) [52]	↓ resistencia vascular pulmonar
Urotensina	U-II ra (Palosuran)	Preclínico (animal) [34]	↓ presión portal
Eicosanoides			
Inhibición síntesis	Nitroflurbiprofeno	Preclínico (animal) [53]	↓ presión portal
	Celecoxib	Preclínico (animal) [54]	↓ presión portal y fibrosis
Bloqueo receptor	Terutroban	Preclínico (animal) [55]	↓ presión portal
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	IECA (captopril) y ARA II (losartán, candesartán, irbesartán)	Revisión sistemática y metaanálisis (19 ECAs) [56]	↓ presión portal (cirrosis compensada Child A)
Janus kinasa	Inhibidor (AG490)	Preclínico (animal) [57]	↓ presión portal (fibrosis, angiogénesis, inflamación)
Rho kinasa	Inhibidor (Y-27632)	Preclínico (animal) [58]	↓ presión portal y fibrosis
	Fasudilo	Clínico (n=23, cirrosis e HTP) [59]	↓ presión portal y tensión arterial
	Ferulato sódico	Preclínico (animal) [60]	Inhibición RhoA/Rho-kinasa, ↓ presión portal y fibrosis
	Diarilpropionitrilo	Preclínico (animal) [61]	↓ presión portal
Vasopresina (ADH)	Conivaptán	Clínico (n=20, cirrosis e HTP) [62]	No efecto sobre presión portal
	Satavaptán	ECA (n= 151, cirrosis y ascitis) [63]	No efecto sobre presión portal, pero mejor control de ascitis
	Agonista parcial V1a	Preclínico (animal)[64]	↓ presión portal y ascitis
Estimulación de la vasodilatación			
Activadores/Cofactores de eNOS	Sapropterina	Preclínico (animal)[65]	Mejoría de disfunción endotelial y ↓ presión portal
		ECA (n=46 pacientes con cirrosis e HPT) [66]	No efecto hemodinámico
	AVE 9488	Preclínico (animal)[67]	↓ presión portal
Activador de sGC	Riociguat	Preclínico (animal)[68]	↓ presión portal y fibrosis
Inhibidores PDE-5	Sildenafilo	Clínico (n=13)[69]	↓ resistencia sinusoide y presión arterial pulmonar
	Vardenafilo	Clínico (n=18)[70]	↓ presión portal
Factores de transcripción			
Agonista FXR	Ácido obeticólico	Preclínico (animal)[71]	↓ presión portal
		ECA (n=216, CBP)[72]	Mejoría bilirrubina y fosfatasa alcalina sin efecto sobre fibrosis
		ECA (n=931, EHGNA)[73]	Mejoría de la fibrosis
Kruppel-like factor	Simvastatina	Preclínico (animal)[74]	Disponibilidad de NO y ↓ presión portal
	Atorvastatina	Preclínico (animal)[75]	Mejoría fibrosis y ↓ activación CEH
	Estatinas	Clínico observacional (n=40.512)[76]	↓ descompensación y muerte
Anticoagulantes			
Antitrombina	Enoxaparina	Preclínico (animal)[77]	↓ presión portal
		ECA (n=70)[78]	Prevención trombosis portal y descompensación
Factor Xa	Rivaroxaban	Preclínico (animal)[79]	↓ presión portal

Antiangiogénicos			
Receptor VEGF	Sorafenib	Preclínico (animal)[80]	↓ presión portal, inflamación, angiogénesis
	Brivanib	Clínico (n=13, cirrosis con CHC)[81]	↓ presión portal
	Regorafenib	Preclínico (animal)[82]	↓ fibrosis y angiogénesis
		Preclínico (animal)[83]	↓ presión portal, fibrosis e inflamación
Vasohibina 1		Preclínico (animal)[84]	↓ presión portal, fibrosis y angiogénesis
Antioxidantes			
	Mitoquinona	Preclínico (animal)[85,86]	↓ presión portal y fibrosis
	NOX4	Preclínico (animal)[87]	↓ inflamación y fibrosis
	Ácido ascórbico	Clínico (n=37)[88]	Mejoría de disfunción endotelial
	SOD	Preclínico (animal)[89]	↑ NO y ↓ presión portal
	Resveratrol	Preclínico (animal)[90]	↓ presión portal y fibrosis
		Preclínico (animal)[91]	↓ presión portal, fibrosis y activación CEH
Antiinflamatorios			
Inhibición mTor	Rapamicina	Preclínico (animal)[92]	↓ presión portal y fibrosis (etapas precoces)
		Preclínico (animal)[93]	↓ esplenomegalia
EETs	t-TUCB	Preclínico (animal)[94]	↓ inflamación, fibrosis y presión portal
Antidiabéticos			
	Análogo GLP-1 (Liraglutida)	Preclínico (animal)[95]	Mejoría disfunción endotelio, ↓ inflamación, fibrosis y presión portal
	Metformina	Preclínico (animal)[96]	Mejoría hemodinámica (efecto aditivo a BBNS)
	Agonista PPARα (Fenofibrato)	Preclínico (animal)[97]	↓ presión portal y fibrosis
	Leptina ra	Preclínico (animal)[98]	↓ presión portal
Muerte celular			
Inhibición caspasas	Emricasan	Preclínico (animal)[99]	Mejoría disfunción endotelio, ↓ fibrosis y presión portal
		Clínico (n=23, cirrosis e HTP)[100]	↓ presión portal
		ECA (n=263, cirrosis EHGNA e HTP)[101]	Mejoría biomarcadores; No ↓ presión portal

ET-1: endotelina 1; ra; receptor antagonista; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HTPoP: hipertensión portopulmonar; U-II: urotensina 2; IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; sGC: guanilato ciclasa soluble; PDE-5: fosfodiesterasa 5; FXR: receptor farnesoide X; CBP: colangitis biliar primaria; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; VEGF: *vascular endotelial growth factor*; CHC: carcinoma hepatocelular; SOD: superóxido dismutasa; CEH: células hepáticas estrelladas; EETs: ácidos epoxieicosatrienoicos.

soconstrictores y los vasodilatadores en el lecho vascular hepático, como se ha explicado previamente. Por ello, existen varias dianas terapéuticas que potencialmente podrían ser de utilidad a este respecto (**TABLA 2**).

Inhibición de la vasoconstricción

Antagonistas del receptor de ET-1: la ET-1 es uno de los factores vasoconstrictores más potentes a nivel intrahepático, liberada por las células endoteliales activadas y ejerciendo su acción sobre las CEH por lo que sería una diana interesante desde el punto de vista teórico. A pesar de ello, el uso de macitentán o ambrisentán no ha demostrado reducir el GPVH en humanos y no tiene aprobado su uso con esta indicación.[31,32]

Inhibidor de urotensina: los niveles elevados de este vasoconstrictor se han relacionado con el in-

cremento del GPVH. En modelos murinos, la administración del antagonista (palosuran) se asocia con descenso de la presión portal.

Inhibidor de eicosanoides: esta familia de vasoconstrictores derivada del ácido araquidónico tras la acción de la enzima ciclooxigenasa se encuentra sobre expresada en el lecho vascular hepático. No obstante, la inhibición de esta enzima no se ha demostrado aún beneficiosa en modelos humanos.

Por último, es necesario que además de la sobre expresión de moléculas vasoconstrictoras, la hipersensibilidad del hígado cirrótico a las mismas juega un papel crucial. A este respecto van dirigidos los estudios de estrategias dirigidas a inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina o cascadas moleculares mediadas por kinasas como Janus o Rho.[31,33,34]

Estimulación de la vasodilatación

El NO es una molécula con gran acción vasodilatadora y mediadora de la inflamación, cuya síntesis se ve alterada en el hígado cirrótico. Por este motivo, se han investigado multitud de mecanismos que produzcan un incremento neto en este lecho vascular: estimuladora o coestimuladores de NOS, donadores de NO, activadores del receptor de NO (guanilato ciclasa soluble) o inhibidores del enzima encargado de su degradación (fosfodiesterasa-5).

También se han utilizado algunos fármacos con el fin de modular factores de transcripción de moléculas vasoactivas. A este respecto, hay dos grupos terapéuticos que es necesario mencionar:

Agonistas del receptor X farnesoide (FXR): este factor de transcripción, sensible a la unión de ácidos biliares, se encarga de regular procesos como: la fibrosis hepática, la inflamación o la homeostasis vascular. Su utilización tendría potencial utilidad la reducción de la resistencia vascular intrahepática.[31]

Estatinas: estos fármacos pleiotrópicos con efecto hipolipemiante han demostrado acciones protectoras sobre el sinusoide hepático en estudios preclínicos. Mediante su implicación en varios procesos de señalización y cascadas moleculares, podrían desempeñar un papel importante en la vasoprotección mediante control de mecanismos de homeostasis, inflamación, estrés oxidativo y trombosis, afectando especialmente a la función de las células endoteliales sinusoidales y las CEH. Por todo ello, son fármacos prometedores en el tratamiento de la fibrosis y de la HTP, y en el consenso de Baveno VII se aconseja su uso en pacientes con cirrosis que tengan una indicación aprobada de estatinas por los beneficios previamente descritos. No obstante, se recomienda ajuste de dosis en pacientes con función hepática deteriorada por el riesgo de toxicidad.[20, 31, 35,]

Anticoagulación

El desequilibro de la homeostasis de los factores procoagulantes y anticoagulantes en la cirrosis es bien conocido. En los últimos años, han ganado protagonismo los fenómenos de microtrombosis a nivel hepático, que se relacionarían con progresión de la enfermedad hepática por mecanismos de hipoxia, inflamación y extinción parenquimatosa. Aún queda por definir la posición de estos fármacos en la cirrosis, si bien algunos estudios recientes defienden su uso en escenarios clínicos específicos como la cirrosis con trombosis portal por asociarse con reducción de la mortalidad.[31,36]

Antiangiogénicos

Se ha descrito previamente la importancia de los mecanismos de neoangiogénesis en el inicio y la progresión de la HTP, especialmente la del VEGF, que propiciaría la vasodilatación esplácnica y neovascularización en este territorio. Por este motivo, algunos autores han estudiado el uso de antagonistas del receptor del VEGF, si bien los resultados hasta el momento son limitados.[31]

Otros mecanismos

Antioxidantes: el estrés oxidativo es un mecanismo importante en el daño hepático, con una estrecha relación con la disfunción mitocondrial y la inflamación. Por este motivo, y teniendo en cuenta que las especies reactivas de oxígeno también tienen relación con la disponibilidad de NO, estos agentes podrían tener un potencial uso en el contexto de la enfermedad hepática crónica y la HTP.

Antiinflamatorios: la utilización de fármacos con efecto antiinflamatorio puro y la de otros como los antidiabéticos, dirigidos a la mejoría del metabolismo glucídico y lipídico con el consiguiente efecto vasoprotector y antioxidante, son prometedores en el contexto de la progresión del daño hepático, que podría tener especial relevancia en el contexto de la EHGNA.

Prevención de la muerte celular: la muerte hepatocitaria se asocia a inflamación y estrés oxida-

tivo, ambos favorecedores del daño hepático. Se ha propuesto el uso de algunos agentes dirigidos contra las caspasas (enzimas relacionadas con el proceso de apoptosis), como el emricasan, que podrían mejorar la función hepática, la fibrosis y la microcirculación. No obstante, hasta el momento, su uso en el contexto de la EHGNA en humanos no ha obtenido resultados satisfactorios.

Existen, como se acaba de exponer, múltiples dianas que podrían tener interés en la progresión de la hepatopatía y desarrollo de los fenómenos que conducen a la HTP. No obstante, la mayoría de ellos aún se encuentran en fases preclínicas y requieren demostrar su eficacia y seguridad en humanos.[31, 37]

Componente de flujo: circulación hiperdinámica

El tratamiento de la HTP secundaria al componente de vasodilatación esplácnica y de circulación hiperdinámica se va a basar en la utilización de BBNS. Este grupo de fármacos, entre los que se encuentran el propranolol, timolol, nadolol y, más recientemente, el carvedilol, ha demostrado su eficacia en el contexto de la prevención de la hemorragia variceal en el estudio publicado por Lebrec en 1980.[38] Desde entonces, el interés de su aplicación en la cirrosis ha sido creciente, ampliando sus indicaciones, y convirtiéndose hoy en día en la piedra angular del tratamiento en la HTP. A continuación, se expondrán de forma resumida las bases fisiopatológicas en las que se basa el empleo de estos fármacos. Gracias a su efecto de bloqueo ß1-adrenérgico a nivel cardiaco (crono e inotropo negativo) reducen la frecuencia y el gasto cardiaco. Además, al bloquear los receptores ß2, contrarrestan el componente de vasodilatación esplácnica, contribuyendo también por este mecanismo a disminuir el flujo portal. De forma sencilla, los BBNS reducen el GPVH al disminuir el flujo portal, que es una consecuencia directa del estado de circulación hiperdinámica que encontramos en pacientes con HPCS, siendo este efecto menos notable en pacientes con HTP subclínica. Además, el carvedilol cuenta además con un efecto añadido de bloqueo α1-adrenérgico que a provocar a nivel intrahepático una mejoría del componente dinámico de vasoconstricción intrahepática y a nivel sistémico una disminución de la tensión arterial. A dosis bajas, el carvedilol consigue reducir más la presión portal que los BBNS clásicos, sin inducir hipotensión arterial y con mejor tolerancia al tener un efecto moderado sobre la frecuencia y el gasto cardiacos.[39-41]

Por último, estos fármacos también han demostrado efectos beneficiosos no hemodinámicos, que estarían más relacionados con el concepto cada vez más instaurado de inflamación sistémica conforme progresa la cirrosis y la HTP. El efecto de bloqueo ß2-adrenérgico ha demostrado mejorar el tránsito intestinal, la disbiosis y disfunción de la barrera intestinal, reduciendo el componente de traslocación de productos bacterianos a la circulación sistémica.[42-45]

Con todo esto, las indicaciones actuales más establecidas del tratamiento con BBNS serían la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por HTP y la prevención de la descompensación de la cirrosis en los pacientes con HPCS, al haber demostrado disminuir la mortalidad en estos escenarios clínicos. A pesar de lo anteriormente expuesto, es importante recalcar que la enfermedad hepática, la HTP y el estado hemodinámico de estos pacientes evoluciona a lo largo de la historia natural de la enfermedad, lo que requiere una reevaluación de la indicación de estos fármacos. De este modo, en los estadios terminales de la enfermedad (ascitis refractaria), la respuesta cardiaca compensadora claudica, por lo que el bloqueo adrenérgico podría comprometer aún más el gasto cardiaco y la perfusión renal. Su uso deberá ser reevaluado también en situaciones de disfunción circulatoria (hipotensión, fracaso renal agudo, hiponatremia…) o en presencia de eventos intercurrentes graves, como en el contexto de descompensaciones agudas de la enfermedad, infecciones o ACLF.[20,41,46,47]

Abreviaturas

VCI: vena cava inferior.
HTP: hipertensión portal.
CEH: células estrelladas hepáticas.
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa.
NO: óxido nítrico.
CO: monóxido de carbono.
eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.
ET-1: endotelina-1.
VEGF: *vascular endothelial growth factor.*
ACLF: *acute-on-chronic liver failure*
PAMPs: *pathogen-associated molecular patterns.*

DAMPs: *damage-associated molecular patterns*.
GPVH: gradiente de presión venosa hepático.
PVHE: presión venosa hepática enclavada.
PVHL: presión venosa hepática libre.
MELD: *Model for end-stage liver disease*.
EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.
BBNS: betabloqueantes no selectivos.
TIPS: derivación intrahepática portosistémica transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Referencias

1. Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC, DeLacy AM, Rodés J. Portal hypertension. Med Clin North Am. 1989 Jul;73(4):931-53. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30646-0. PMID: 2657268.
2. Shah VH, Kamath PS. Hipertensión portal y hemorragia varicosa. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Elsevier; 2022 p. 1443-1470
3. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. J Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl):S121-30. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.003. PMID: 25920081; PMCID: PMC4519833.
4. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. Hepatol Int. 2018 Feb;12(Suppl 1):1-10. doi: 10.1007/s12072-017-9827-9. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064029.
5. Moreau R, Lebrec D. Molecular and structural basis of portal hypertension. Clin Liver Dis. 2006 Aug;10(3):445-57, vii. doi: 10.1016/j.cld.2006.08.011. PMID: 17162222.
6. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011 Apr;25(2):281-90. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.009. PMID: 21497745.
7. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol Aspects Med. 2019 Feb;65:37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30213667.
8. Felli E, Selicean S, Guixé-Muntet S, Wang C, Bosch J, Berzigotti A, Gracia-Sancho J. Mechanobiology of portal hypertension. JHEP Rep. 2023 Aug 2;5(11):100869. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100869. PMID: 37841641; PMCID: PMC10568428.
9. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. J Hepatol. 2005;42 Suppl(1):S22-36. doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.008. Epub 2004 Dec 24. PMID: 15777570.
10. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. Hepatology. 2022 Feb;75(2):473-488. doi: 10.1002/hep.32285. Epub 2022 Jan 11. PMID: 34923653.
11. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. J Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl):S15-24. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039. PMID: 25920084.
12. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions. J Hepatol. 2014 Oct;61(4):912-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.047. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24911462; PMCID: PMC4346093.
13. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. J Clin Invest. 1997 Dec 1;100(11):2923-30. doi: 10.1172/JCI119842. PMID: 9389760; PMCID: PMC508500.
14. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep. 2021 Jun 4;3(4):100316. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316. PMID: 34337369; PMCID: PMC8318926.
15. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. Hepatology. 2002 Feb;35(2):478-91. doi: 10.1053/jhep.2002.31432. PMID: 11826425.
16. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. J Hepatol. 2016 Sep;65(3):608-17. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.018. Epub 2016 May 2. PMID: 27151183; PMCID: PMC4992446.
17. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol. 2012 Aug;57(2):458-61. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.007. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22504334.
18. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. J Hepatol. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002. PMID: 34039492; PMCID: PMC9272511.
19. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;6(10):573-82. doi: 10.1038/nrgastro.2009.149. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19724251.
20. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: J Hepatol. 2022 Apr 14;: PMID: 35120736.
21. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
22. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):481-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024. Epub 2007 May 21. PMID: 17681169.
23. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S330-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e318150d0f4. PMID: 17975485.
24. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, Pérez-Campuzano V, Ripoll E, García-Criado Á, Graupera I, García-Pagán JC, Schepis F, Senzolo M, Hernández-Gea V. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. J Hepatol. 2021 Apr;74(4):811-818. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.003. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068638.
25. Bassegoda O, Olivas P, Turco L, Mandorfer M, Serra-Burriel M, Tellez L, Kwanten W, Laroyenne A, Farcau O, Alvarado E, Moga L, Vuille-Lessard E, Fortea JI, Ibañez L, Tosetti G, Vanwolleghem T, Larrue H, Burgos-Santamaría D, Stefanescu H, Paternostro R, Cippitelli A, Lens S, Augustin S, Llop E, Laleman W, Trebicka J, Chang J, Masnou H, Zipprich A, Miceli F, Semmler G, Forns X, Primignani M, Bañares R, Puente A, Berzigotti A, Rautou PE, Villanueva C, Ginès P, Garcia-Pagan JC, Procopet B, Bureau C, Albillos A, Francque S, Reiberger T, Schepis F, Graupera I, Hernandez-Gea V. Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Oct;20(10):2276-2286.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.023. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34688952.
26. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas R, Poca M, Peñas B, Augustin S, Garcia-Pagan JC, Pavel O, Bosch J. Development of hyperdynamic circulation and response to β-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. Hepatology. 2016 Jan;63(1):197-206. doi: 10.1002/hep.28264. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26422126.

27. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol. 2018 Mar;68(3):563-576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
28. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas RM, Poca M, Peñas B, Augustin S, Abraldes JG, Alvarado E, Torres F, Bosch J. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2019 Apr 20;393(10181):1597-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0. Epub 2019 Mar 22. Erratum in: Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):2492. PMID: 30910320.
29. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. Dig Liver Dis. 2023 Apr;55(4):431-441. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.014. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36646527.
30. Téllez L, Guerrero A, Albillos A. Update on the diagnosis and management of portal hypertension in cirrhosis according to the Baveno VII Consensus Conference recommendations. Rev Esp Enferm Dig. 2022 Sep;114(9):534-542. doi: 10.17235/reed.2022.8868/2022. PMID: 36017753.
31. Vilaseca M, Guixé-Muntet S, Fernández-Iglesias A, Gracia-Sancho J. Advances in therapeutic options for portal hypertension. Therap Adv Gastroenterol. 2018 Nov 25;11:1756284818811294. doi: 10.1177/1756284818811294. PMID: 30505350; PMCID: PMC6256317.
32. Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. J Gastroenterol. 2007 Sep;42(9):775-82. doi: 10.1007/s00535-007-2093-1. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17876548.
33. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. J Hepatol. 2002 Dec;37(6):767-72. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00295-7. PMID: 12445417.
34. Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M, Biecker E, Eckhardt A, Fischer N, Pröbsting AS, Clemens C, Lammert F, Sauerbruch T, Heller J. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats. Hepatology. 2008 Apr;47(4):1264-76. doi: 10.1002/hep.22170. PMID: 18318439.
35. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. Gut. 2020 May;69(5):953-962. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318237. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139553.
36. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, Scheiner B, Han G, Violi F, Ferreira CN, Téllez L, Reiberger T, Basili S, Zamora J, Albillos A; Baveno Cooperation: an EASL consortium. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis. J Hepatol. 2023 Jul;79(1):69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.023. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36858157.
37. Frenette C, Kayali Z, Mena E, Mantry PS, Lucas KJ, Neff G, Rodriguez M, Thuluvath PJ, Weinberg E, Bhandari BR, Robinson J, Wedick N, Chan JL, Hagerty DT, Kowdley KV; IDN-6556-17 Study Investigators. Emricasan to prevent new decompensation in patients with NASH-related decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2021 Feb;74(2):274-282. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.029. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33038432.
38. Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? Lancet. 1980 Jul 26;2(8187):180-2. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90063-x. PMID: 6105342.
39. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2023 Apr;78(4):866-872. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.005. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36529293.
40. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. JHEP Rep. 2019 Dec 20;2(1):100063. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.12.001. PMID: 32039404; PMCID: PMC7005550.
41. Téllez L, Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. Liver Int. 2022 Apr;42(4):749-761. doi: 10.1111/liv.15166. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35051310.
42. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, Coenraad M, Sperl J, Gines P, Moreau R, Arroyo V, Jalan R; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2016 Mar;64(3):574-82. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.018. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26519600.
43. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. Liver Int. 2009 Sep;29(8):1189-93. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x. Epub 2009 May 1. PMID: 19508620.
44. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;19(2):112-134. doi: 10.1038/s41575-021-00520-7. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34703031.
45. Jachs M, Hartl L, Schaufler D, Desbalmes C, Simbrunner B, Eigenbauer E, Bauer DJM, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B, Bucsics T, Stättermayer AF, Pinter M, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. Gut. 2021 Sep;70(9):1758-1767. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322712. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199442.
46. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez Del Villar C, Yotti R, Martínez J, Carrión L, Rodríguez de Santiago E, Rivera M, González-Mansilla A, Pastor Ó, Bermejo J, Bañares R, Albillos A. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1404-1414. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.011. Epub 2020 May 21. PMID: 32446716.
47. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montañés R, Pavel O, Cuyas B, Graupera I, Brujats A, Vilades D, Colomo A, Poca M, Torras X, Guarner C, Concepción M, Aracil C, Torres F, Villanueva C. Short-term hemodynamic effects of β-blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2020 Oct;73(4):829-841. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.048. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298768.
48. Feng HQ, Weymouth ND, Rockey DC. Endothelin antagonism in portal hypertensive mice: implications for endothelin receptor-specific signaling in liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009 Jul;297(1):G27-33. doi: 10.1152/ajpgi.90405.2008. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299580; PMCID: PMC2711758.
49. Zipprich A, Gittinger F, Winkler M, Dollinger MM, Ripoll C. Effect of ET-A blockade on portal pressure and hepatic arterial perfusion in patients with cirrhosis: A proof of concept study. Liver Int. 2021 Mar;41(3):554-561. doi: 10.1111/liv.14757. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33295121.
50. Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE, Webb DJ, Hayes PC. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. Gut. 2006 Sep;55(9):1290-5. doi: 10.1136/gut.2005.077453. Epub 2006 Jan 24. PMID: 16434427; PMCID: PMC1860020.
51. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, Kim NH, Martin N, Savale L, Krowka M. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2019 Jul;7(7):594-604. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30091-8. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178422.
52. Preston IR, Burger CD, Bartolome S, Safdar Z, Krowka M, Sood N, Ford HJ, Battarjee WF, Chakinala MM, Gomberg-Maitland M, Hill NS. Ambrisentan in portopulmonary hypertension: A multicenter, open-label trial. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):464-472. doi: 10.1016/j.healun.2019.12.008. Epub 2020 Jan 21. PMID: 32008947.
53. Laleman W, Van Landeghem L, Van der Elst I, Zeegers M, Fevery J, Nevens F. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats. Gastroenterology. 2007 Feb;132(2):709-19. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.041. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17258737.
54. Gao JH, Wen SL, Feng S, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Liu R, Tang SH, Huang ZY, Tang YM, Yang JH, Xie HQ, Tang CW. Celecoxib and octreotide synergistically ameliorate portal hypertension via

inhibition of angiogenesis in cirrhotic rats. Angiogenesis. 2016 Oct;19(4):501-11. doi: 10.1007/s10456-016-9522-9. Epub 2016 Jul 5.
55. Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. Hepatology. 2013 Oct;58(4):1424-35. doi: 10.1002/hep.26520. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23703868.
56. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2010 Aug;53(2):273-82. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.013. Epub 2010 May 21. PMID: 20570385.
57. Wang D, Yin J, Dong R, Zhao J, Wang Q, Wang N, Wang S, Du X, Lu J. Inhibition of Janus kinase-2 signalling pathway ameliorates portal hypertensive syndrome in partial portal hypertensive and liver cirrhosis rats. Dig Liver Dis. 2015 Apr;47(4):315-23. doi: 10.1016/j.dld.2014.12.017. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25637451.
58. Klein S, Van Beuge MM, Granzow M, Beljaars L, Schierwagen R, Kilic S, Heidari I, Huss S, Sauerbruch T, Poelstra K, Trebicka J. HSC-specific inhibition of Rho-kinase reduces portal pressure in cirrhotic rats without major systemic effects. J Hepatol. 2012 Dec;57(6):1220-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.033. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22878469.
59. Fukuda T, Narahara Y, Kanazawa H, Matsushita Y, Kidokoro H, Itokawa N, Kondo C, Atsukawa M, Nakatsuka K, Sakamoto C. Effects of fasudil on the portal and systemic hemodynamics of patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;29(2):325-9. doi: 10.1111/jgh.12360. PMID: 24033356.
60. Wei L, Yang J, Wang M, Xu SN, Liang HM, Zhou Q. Sodium ferulate lowers portal pressure in rats with secondary biliary cirrhosis through the RhoA/Rho-kinase signaling pathway: a preliminary study. Int J Mol Med. 2014 Nov;34(5):1257-67. doi: 10.3892/ijmm.2014.1905. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25174394; PMCID: PMC4199412.
61. Zhang CG, Zhang B, Deng WS, Duan M, Chen W, Wu ZY. Role of estrogen receptor β selective agonist in ameliorating portal hypertension in rats with CCl4-induced liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2016 May 14;22(18):4484-500. doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4484. PMID: 27182159; PMCID: PMC4858631.
62. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00592475. (accessed 10 February 2024).
63. Wong F, Gines P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, Mininі P, Bernardi M. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2010 Aug;53(2):283-90. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.036. Epub 2010 May 24. PMID: 20541828.
64. Fernández-Varo G, Oró D, Cable EE, Reichenbach V, Carvajal S, de la Presa BG, Wiśniewski K, Ginés P, Harris G, Jiménez W. Vasopressin 1a receptor partial agonism increases sodium excretion and reduces portal hypertension and ascites in cirrhotic rats. Hepatology. 2016 Jan;63(1):207-16. doi: 10.1002/hep.28250. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26403564.
65. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernández M, Bosch J, Garcia-Pagán JC. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. Hepatology. 2006 Jul;44(1):44-52. doi: 10.1002/hep.21228. PMID: 16799985.
66. Reverter E, Mesonero F, Seijo S, Martínez J, Abraldes JG, Peñas B, Berzigotti A, Deulofeu R, Bosch J, Albillos A, García-Pagán JC. Effects of Sapropterin on Portal and Systemic Hemodynamics in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Bicentric Double-Blind Placebo-Controlled Study. Am J Gastroenterol. 2015 Jul;110(7):985-92. doi: 10.1038/ajg.2015.185. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26077176.
67. Biecker E, Trebicka J, Kang A, Hennenberg M, Sauerbruch T, Heller J. Treatment of bile duct-ligated rats with the nitric oxide synthase transcription enhancer AVE 9488 ameliorates portal hypertension. Liver Int. 2008 Mar;28(3):331-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01664.x. PMID: 18290775.
68. Schwabl P, Brusilovskaya K, Supper P, Bauer D, Königshofer P, Riedl F, Hayden H, Fuchs CD, Stift J, Oberhuber G, Aschauer S, Bonderman D, Gnad T, Pfeifer A, Uschner FE, Trebicka J, Rohr-Udilova N, Podesser BK, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Reiberger T. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat reduces fibrogenesis and portal pressure in cirrhotic rats. Sci Rep. 2018 Jun 19;8(1):9372. doi: 10.1038/s41598-018-27656-y. PMID: 29921982; PMCID: PMC6008436.
69. Lee KC, Yang YY, Wang YW, Hou MC, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Acute administration of sildenafil enhances hepatic cyclic guanosine monophosphate production and reduces hepatic sinusoid resistance in cirrhotic patients. Hepatol Res. 2008 Dec;38(12):1186-93. doi: 10.1111/j.1872-034X.2008.00388.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18631254.
70. Deibert P, Schumacher YO, Ruecker G, Opitz OG, Blum HE, Rössle M, Kreisel W. Effect of vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, on portal haemodynamics in normal and cirrhotic liver -- results of a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jan 1;23(1):121-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02735.x. PMID: 16393289.
71. Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, Elst IV, Windmolders P, Vanuytsel T, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2286-98. doi: 10.1002/hep.26939. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24259407.
72. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829.
73. Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, Anstee QM, Kowdley KV, Rinella ME, Sheikh MY, Trotter JF, Knapple W, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Newsome PN, Boursier J, Mathurin P, Dufour JF, Berrey MM, Shiff SJ, Sawhney S, Capozza T, Leyva R, Harrison SA, Younossi ZM. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1110-1120. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.014. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517454.
74. Abraldes JG, Rodríguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zafra C, García-Calderó H, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. J Hepatol. 2007 Jun;46(6):1040-6. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.020. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17335931.
75. Trebicka J, Hennenberg M, Odenthal M, Shir K, Klein S, Granzow M, Vogt A, Dienes HP, Lammert F, Reichen J, Heller J, Sauerbruch T. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. J Hepatol. 2010 Oct;53(4):702-12. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.025. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20633948.
76. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):430-40.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.007. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26484707; PMCID: PMC4727998.
77. Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, García-Irigoyen O, García-Calderó H, Tripathi DM, Avila M, Reverter JC, Bosch J, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. J Hepatol. 2016 Apr;64(4):834-42. doi: 10.1016/j.jhep.2015.12.003. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26686269.
78. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology. 2012 Nov;143(5):1253-1260.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819864.
79. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila MA, Reverter JC, Bosch J, Hernández-Gea V, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal

hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. Hepatology. 2017 Jun;65(6):2031-2044. doi: 10.1002/hep.29084. Epub 2017 May 2. PMID: 28142199.
80. Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, Rohr-Udilova N, Mitterhauser M, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. J Hepatol. 2009 Nov;51(5):865-73. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.024. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19726100.
81. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma--a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jan;35(1):83-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04896.x. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22032637.
82. Lin HC, Huang YT, Yang YY, Lee PC, Hwang LH, Lee WP, Kuo YJ, Lee KC, Hsieh YC, Liu RS. Beneficial effects of dual vascular endothelial growth factor receptor/fibroblast growth factor receptor inhibitor brivanib alaninate in cirrhotic portal hypertensive rats. J Gastroenterol Hepatol. 2014 May;29(5):1073-82. doi: 10.1111/jgh.12480. PMID: 24325631.
83. Uschner FE, Schueller F, Nikolova I, Klein S, Schierwagen R, Magdaleno F, Gröschl S, Loosen S, Ritz T, Roderburg C, Vucur M, Kristiansen G, Lammers T, Luedde T, Trebicka J. The multikinase inhibitor regorafenib decreases angiogenesis and improves portal hypertension. Oncotarget. 2018 Nov 16;9(90):36220-36237. doi: 10.18632/oncotarget.26333. PMID: 30546838; PMCID: PMC6281422.
84. Coch L, Mejias M, Berzigotti A, Garcia-Pras E, Gallego J, Bosch J, Mendez R, Fernandez M. Disruption of negative feedback loop between vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats. Hepatology. 2014 Aug;60(2):633-47. doi: 10.1002/hep.26995. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24390792.
85. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, Ruart M, López-Sanjurjo CI, Murphy MP, Deulofeu R, Bosch J, Hernández-Gea V, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC. Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone deactivates human and rat hepatic stellate cells and reduces portal hypertension in cirrhotic rats. Liver Int. 2017 Jul;37(7):1002-1012. doi: 10.1111/liv.13436. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28371136.
86. Turkseven S, Bolognesi M, Brocca A, Pesce P, Angeli P, Di Pascoli M. Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone attenuates liver inflammation and fibrosis in cirrhotic rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020 Feb 1;318(2):G298-G304. doi: 10.1152/ajpgi.00135.2019. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31813234.
87. Bettaieb A, Jiang JX, Sasaki Y, Chao TI, Kiss Z, Chen X, Tian J, Katsuyama M, Yabe-Nishimura C, Xi Y, Szyndralewiez C, Schröder K, Shah A, Brandes RP, Haj FG, Török NJ. Hepatocyte Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced Oxidase 4 Regulates Stress Signaling, Fibrosis, and Insulin Sensitivity During Development of Steatohepatitis in Mice. Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):468-80.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.009. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25888330; PMCID: PMC4516583.
88. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, Bosch J. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology. 2006 Mar;43(3):485-91. doi: 10.1002/hep.21080. PMID: 16496307.
89. García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Diví M, Laviña B, Bosch J, García-Pagán JC. Tempol administration, a superoxide dismutase mimetic, reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. J Hepatol. 2011 Apr;54(4):660-5. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.034. Epub 2010 Sep 25. PMID: 21159403.
90. Guillaume M, Rodriguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Rosado E, Mancini A, Bosch J, Garcia-Pagán JC. Recombinant human manganese superoxide dismutase reduces liver fibrosis and portal pressure in CCl4-cirrhotic rats. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):240-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.010. Epub 2012 Sep 16. PMID: 22989570.
91. Di Pascoli M, Diví M, Rodríguez-Vilarrupla A, Rosado E, Gracia-Sancho J, Vilaseca M, Bosch J, García-Pagán JC. Resveratrol improves intrahepatic endothelial dysfunction and reduces hepatic fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. J Hepatol. 2013 May;58(5):904-10. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.012. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23262250.
92. Wang W, Yan J, Wang H, Shi M, Zhang M, Yang W, Peng C, Li H. Rapamycin ameliorates inflammation and fibrosis in the early phase of cirrhotic portal hypertension in rats through inhibition of mTORC1 but not mTORC2. PLoS One. 2014 Jan 3;9(1):e83908. doi: 10.1371/journal.pone.0083908. PMID: 24404143; PMCID: PMC3880276.
93. Mejias M, Garcia-Pras E, Gallego J, Mendez R, Bosch J, Fernandez M. Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension. J Hepatol. 2010 Apr;52(4):529-39. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.004. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20206401.
94. Zhang CH, Zheng L, Gui L, Lin JY, Zhu YM, Deng WS, Luo M. Soluble epoxide hydrolase inhibition with t-TUCB alleviates liver fibrosis and portal pressure in carbon tetrachloride-induced cirrhosis in rats. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Apr;42(2):118-125. doi: 10.1016/j.clinre.2017.09.001. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031875.
95. de Mesquita FC, Guixé-Muntet S, Fernández-Iglesias A, Maeso-Díaz R, Vila S, Hide D, Ortega-Ribera M, Rosa JL, García-Pagán JC, Bosch J, de Oliveira JR, Gracia-Sancho J. Liraglutide improves liver microvascular dysfunction in cirrhosis: Evidence from translational studies. Sci Rep. 2017 Jun 12;7(1):3255. doi: 10.1038/s41598-017-02866-y. PMID: 28607430; PMCID: PMC5468330.
96. Tripathi DM, Erice E, Lafoz E, García-Calderó H, Sarin SK, Bosch J, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC. Metformin reduces hepatic resistance and portal pressure in cirrhotic rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015 Sep 1;309(5):G301-9. doi: 10.1152/ajpgi.00010.2015. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138461.
97. Rodríguez-Vilarrupla A, Laviña B, García-Calderó H, Russo L, Rosado E, Roglans N, Bosch J, García-Pagán JC. PPARα activation improves endothelial dysfunction and reduces fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. J Hepatol. 2012 May;56(5):1033-1039. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.008. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22245887.
98. Delgado MG, Gracia-Sancho J, Marrone G, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Abraldes JG, Bosch J, García-Pagán JC. Leptin receptor blockade reduces intrahepatic vascular resistance and portal pressure in an experimental model of rat liver cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Oct 1;305(7):G496-502. doi: 10.1152/ajpgi.00336.2012. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23886859.
99. Gracia-Sancho J, Manicardi N, Ortega-Ribera M, Maeso-Díaz R, Guixé-Muntet S, Fernández-Iglesias A, Hide D, García-Calderó H, Boyer-Díaz Z, Contreras PC, Spada A, Bosch J. Emricasan Ameliorates Portal Hypertension and Liver Fibrosis in Cirrhotic Rats Through a Hepatocyte-Mediated Paracrine Mechanism. Hepatol Commun. 2019 Apr 22;3(7):987-1000. doi: 10.1002/hep4.1360. PMID: 31304452; PMCID: PMC6601324.
100. Garcia-Tsao G, Fuchs M, Shiffman M, Borg BB, Pyrsopoulos N, Shetty K, Gallegos-Orozco JF, Reddy KR, Feyssa E, Chan JL, Yamashita M, Robinson JM, Spada AP, Hagerty DT, Bosch J. Emricasan (IDN-6556) Lowers Portal Pressure in Patients With Compensated Cirrhosis and Severe Portal Hypertension. Hepatology. 2019 Feb;69(2):717-728. doi: 10.1002/hep.30199. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30063802; PMCID: PMC6587783.
101. Garcia-Tsao G, Bosch J, Kayali Z, Harrison SA, Abdelmalek MF, Lawitz E, Satapathy SK, Ghabril M, Shiffman ML, Younes ZH, Thuluvath PJ, Berzigotti A, Albillos A, Robinson JM, Hagerty DT, Chan JL, Sanyal AJ; IDN-6556-14 Investigators(‡). Randomized placebo-controlled trial of emricasan for non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis with severe portal hypertension. J Hepatol. 2020 May;72(5):885-895. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.010. Epub 2019 Dec 21. PMID: 31870950.

Fibrosis Hepática en Pacientes con Enfermedad Hepática Asociada al Alcohol

Autores:
Francisco Idalsoaga, MD.*, Luis Antonio Díaz, MD.**, David Hudson, MD.***, Juan Pablo Arab, MD.****

Introducción

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHA) afecta entre 2 y 2.5% de la población general y es más frecuente en las regiones con mayor consumo de alcohol.[1] En particular, el alcohol es un factor importante en hasta 50% de los casos de enfermedad hepática terminal en los países occidentales.[2] Según el Informe de la situación mundial de 2025 sobre el alcohol y la salud y el tratamiento de los trastornos relacionados con el consumo de sustancias de la Organización Mundial de la Salud, el consumo de alcohol contribuyó a más de 2.6 millones de muertes, lo que representa de manera aproximada 4.7% de las muertes en el mundo.[3] Datos recientes sugieren que la incidencia de la EHA puede estar aumentando, en particular entre los jóvenes.[4] Por ejemplo, en América, la mayor parte de la carga de la enfermedad (77.4%) recae en personas de entre 15 y 44 años.[5] Esto es preocupante, ya que el consumo regular de alcohol durante la adolescencia tardía aumenta el riesgo de EHA más adelante, en la vida.[6]

Los umbrales nocivos de consumo de alcohol no están completamente definidos, diferentes entidades y publicaciones suelen establecer límites variables.[7,8] Por lo general, el consumo de alcohol puede clasificarse como leve (hasta 20 g para mujeres y 30 g para hombres por día), moderado (21-39 g para mujeres y 31-59 g para hombres por día) o intenso (≥40 g para mujeres y ≥60 g para hombres por día).[9] Sin embargo, estos umbrales son arbitrarios y la evidencia reciente ha demostrado que el alcohol podría ser perjudicial en cantidades incluso menores, especialmente en individuos susceptibles. Existe un interés particular en los patrones de consumo excesivo de alcohol, en particular en "consumo por atracones o embriaguez" que corresponde a consumir más de 5 bebidas estándar para hombres (50-70 g) y más de 4 para mujeres (40-50 g) durante un período de 2 horas. Algunos estudios sugieren que el patrón y el tipo de consumo de alcohol influyen en la gravedad de la EHA;[10] sin embargo, se necesita más investigación para determinar el impacto de estos patrones de consumo en la fibrosis. En pacientes con EHA, la esteatosis se desarrolla en más de 90% de los bebedores que consumen 4-5 bebidas estándar

*Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada. Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile, Santiago, Chile.
**MASLD Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California San Diego, San Diego, California, USA. Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile, Santiago, Chile.
***Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.
****Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA. Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

por día.[11] Cuando el consumo continúa, se estima que 25% progresa a esteatohepatitis o cirrosis relacionada con el alcohol, con el desarrollo posterior de hipertensión portal y cáncer de hígado (**FIGURA 1**). En cualquier etapa, los pacientes pueden desarrollar hepatitis relacionada con el alcohol, que es la forma grave y aguda de EHA caracterizada por la aparición rápida de ictericia, malestar, enfermedad hepática descompensada y coagulopatía, con alta tasa de mortalidad (hasta 50% a los 3 meses).

Desafortunadamente, los pacientes con EHA tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis que otras causas de enfermedad hepática esteatótica. Este riesgo aumenta con el incremento del consumo de alcohol, las mujeres son más susceptibles a los efectos de la ingesta de alcohol y requieren dosis más bajas para desarrollar fibrosis.[12-15] Es así que, la fibrosis sirve como un factor pronóstico significativo tanto en la EHA compensada como en la descompensada.[16] Las personas con EHA tienen un riesgo de mortalidad casi 5 veces mayor en comparación con la población general, un aumento de 3.2 veces en la mortalidad cardiovascular y un aumento de 5.1 veces en la mortalidad por cáncer.[17]

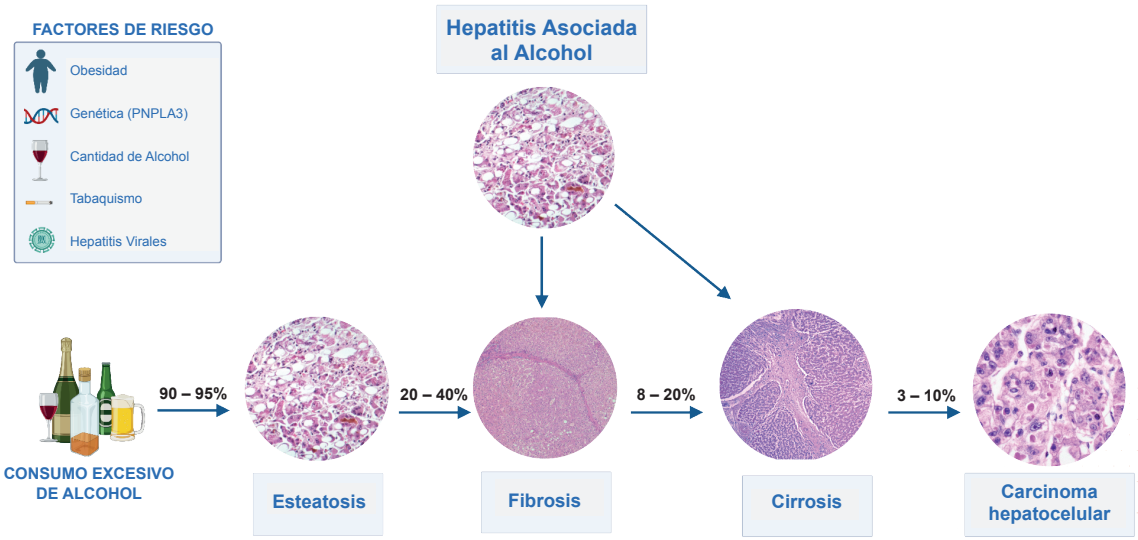


FIGURA 1. Historia natural de los pacientes con EHA.

Entre los pacientes con consumo excesivo de alcohol, 90-95% desarrolla esteatosis hepática. Con el consumo continuo de alcohol, 20-40% de estas personas progresan a algún grado de fibrosis. El consumo persistente de alcohol hace que 8-20% de los pacientes evolucione a cirrosis, de los cuales 3-10% puede desarrollar carcinoma hepatocelular. A lo largo de la evolución de la enfermedad, y en cualquier momento, los pacientes pueden experimentar episodios de hepatitis asociada al alcohol, lo que puede exacerbar la fibrosis y acelerar el desarrollo de la cirrosis.

Efecto del consumo de alcohol en las enfermedades hepáticas crónicas

La ingesta de alcohol afecta negativamente el pronóstico de la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática, independientemente de la causa subyacente.[18] En la enfermedad hepática relacionada con el virus de la hepatitis C y la hepatitis B, incluso cantidades bajas a moderadas de

alcohol se asocian con la progresión de la fibrosis, aumento de la lesión del tejido hepático y mayor frecuencia de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).[18,19] Se observan efectos similares en pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), donde incluso niveles leves de consumo de alcohol se relacionan con la progresión de la fibrosis.[20,21] El término "disfunción metabólica y enfermedad hepática asociada al alcohol" (MetALD, *metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease*) se ha propuesto recientemente como una categoría distinta de la MASLD, lo que destaca la necesidad de más investigaciones sobre el impacto adicional del alcohol en la progresión de la enfermedad y el pronóstico del paciente.[22] Curiosamente, un estudio reciente sobre MetALD concluyó que los pacientes con MetALD exhibieron un perfil metabólico más similar a los de EHA que a los de MASLD.[23]

En otras etiologías, como las enfermedades hepáticas autoinmunes, la evidencia es limitada. Sin embargo, en la hemocromatosis hereditaria, se ha demostrado que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de progresión de la fibrosis, aunque el impacto del consumo bajo a moderado de alcohol en la progresión de la fibrosis hepática sigue sin estar claro.[24] Por último, el consumo de alcohol también tiende a ser subestimado por los pacientes y mal diagnosticado por los médicos, lo que dificulta evaluar el papel del alcohol como factor desencadenante de la enfermedad hepática en la práctica clínica.[25] Por ejemplo, un estudio previo realizado en pacientes con sospecha de MASLD demostró que hasta 29% podría tener niveles altos de alcohol utilizando biomarcadores no invasivos.[26]

Patogenia del daño hepático en la EHA

Numerosos mecanismos contribuyen al daño hepático por consumo de alcohol, muchos de los cuales también se observan en la MASLD (**FIGURA 2**). Ambas afecciones comparten mecanismos patogénicos que activan las vías inflamatorias y fibrogénicas hepáticas, lo que impulsa la progresión de la enfermedad. La alteración del metabolismo lipídico, que conduce a la acumulación de lípidos bioactivos en los hepatocitos, es un aspecto crítico de la EHA. Esta alteración produce estrés celular, como estrés del retículo endoplasmático (RE), disfunción mitocondrial y muerte celular. Estos eventos desencadenan la respuesta inmune innata y activan las células estrelladas hepáticas (HSCs, *hepatic stellate cells*), lo que provoca una producción y deposición excesiva de colágeno. Este proceso es muy variable y está influenciado por factores genéticos y epigenéticos.

Regulación genética y epigenética

El desarrollo de la EHA está influenciado por varios factores genéticos y epigenéticos, lo que explica los diferentes fenotipos observados en pacientes susceptibles.[27] La variante causal mejor validada es la variante I148M de la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a patatina (PNPLA3), que contribuye al aumento de la acumulación de grasa hepática, lipotoxicidad y esteatohepatitis, así como a mayor riesgo de fibrosis avanzada, CHC y mortalidad relacionada con el hígado tanto en la EHA como en la MASLD.[28] Además, un estudio realizado en el biobanco del Reino Unido encontró que la variante I148M de PNPLA3 interactúa sinérgicamente con la obesidad y el consumo excesivo de alcohol, lo que aumenta el riesgo de cirrosis, CHC y mortalidad relacionada con la enfermedad hepática.[29] Los individuos que no tenían obesidad y no bebían en exceso, pero eran portadores de la variante homocigótica, tenían mayor riesgo de progresar a cirrosis que aquellos sin la variante. Además, aquellos con cualquiera de los tres factores de riesgo de enfermedad hepática (variante I148M de PNPLA3, obesidad o consumo excesivo de alcohol) tenían un riesgo elevado de progresar a cirrosis en comparación con aquellos sin ninguno de los factores de riesgo. Este riesgo aumentó sinérgicamente en individuos con obesidad y consumo excesivo de alcohol que también portaban la variante homocigótica. Entre aquellos con los tres factores, el riesgo de progresar a cirrosis fue 8% a los 10 años, riesgo que disminuyó en pacientes que no eran homocigotos para la variante I148M de PNPLA3.

Genes adicionales, como el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2), el dominio 7 que contiene la O-aciltransferasa unida a la membrana (MBOAT7) y la hidroxiesteroide 17-beta deshidrogenasa 13 (HSD17B13) desempeñan papeles importantes en la probabilidad de desarrollar esteatosis, fibrosis y carcinoma hepatocelular

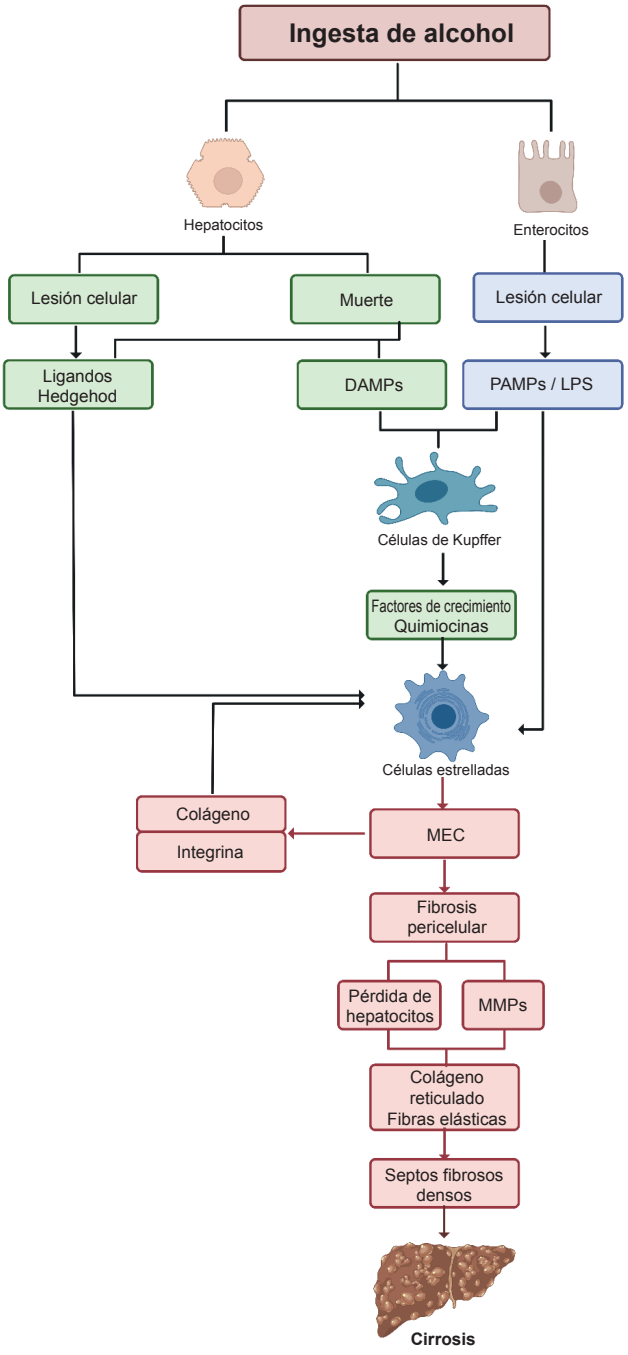


FIGURA 2. Mecanismos que conducen a la cirrosis en la EHA.

La fibrosis comienza con el daño hepatocelular causado por el alcohol o el acetaldehído, lo que conduce a la abultación de las células hepáticas. Este daño desencadena la liberación de ligandos hedgehog que activan las células estrelladas hepáticas (HSCs) y promueven el depósito de la matriz extracelular (MEC), lo que resulta en fibrosis pericelular. Los hepatocitos y otras células hepáticas que mueren también contribuyen a la fibrosis al liberar señales profibrogénicas. Además, la activación de las células de Kupffer y la liberación de diversos factores de un intestino comprometido mejoran la fibrogénesis. Los componentes de la matriz extracelular, como el colágeno-1 y las integrinas, favorecen la supervivencia de las células madre hematopoyéticas, mientras que el alcohol perjudica la eliminación de estas células por parte de las células asesinas naturales (NK), lo que conduce a la formación de tabiques fibrosos densos y, finalmente, a la cirrosis o a la progresión de la fibrosis y la alteración de la arquitectura hepática.

DAMPs, patrones moleculares asociados a daños; MEC, matriz extracelular; HSCs, células estrelladas hepáticas; LPS, lipopolisacáridos; MMPs, metaloproteinasas de matriz; PAMPs, patrones moleculares asociados a patógenos; PCF, fibrosis perisinusoidal y pericelular.

en pacientes con EHA.[30,31] En particular, los polimorfismos de pérdida de función en HSD17B13 parecen reducir el riesgo de desarrollar EHA en los grandes bebedores.[32,33] La presencia de la variante genética HSD17B13 rs72613567 T>A se ha asociado con un efecto protector contra el desarrollo de cirrosis y CHC en pacientes que abusan del alcohol.[34]

En cuanto a la epigenética, se han logrado avances sustanciales en la comprensión de la enfermedad hepática alcohólica. Los mecanismos epigenéticos, incluidos los cambios en la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la desregulación de los ARN no codificantes y la arquitectura de la cromatina 3D, se han estudiado ampliamente.[35,36] Si bien los avances en la investigación epigenética han profundizado nuestra comprensión de la fisiopatología de la EHA, las posibles aplicaciones clínicas, como las biopsias líquidas y los medicamentos dirigidos a los cambios epigenéticos, aún están bajo investigación y requieren más estudios.[37]

Acumulación de grasa hepática y lipotoxicidad

El hallazgo histológico más temprano de la EHA es la mayor presencia de gotas de lípidos, o esteatosis, dentro de los hepatocitos.[38] Estas son ricas en triglicéridos completamente saturados, lo que conduce a un patrón histológico característico conocido como esteatosis macrovesicular. La acumulación excesiva de triglicéridos y otras especies lipídicas es resultado de un flujo lipídico hepático alterado, que incluye mayor captación, síntesis y degradación de lípidos hepatocelulares (p. ej., oxidación de ácidos grasos [FAO]), impulsada por el consumo de etanol en la EHA.[39] Los reguladores clave de este proceso incluyen SREBP1c[40] y PPARα y PPARδ, que están involucrados en la regulación de la FAO.[41] En la EHA, el consumo de etanol conduce a múltiples alteraciones en el metabolismo lipídico hepático.[42] Un efecto bien estudiado en modelos murinos es la regulación positiva de SREBP1c, factor de transcripción crucial en la lipogénesis hepática,[43] lo que resulta en mayor expresión de genes lipogénicos hepáticos y aumento de la lipogénesis de novo (DNL).

Otras enzimas importantes que controlan el flujo de lípidos, como la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la carnitina palmitoiltransferasa (CPT), desempeñan papeles críticos en modelos humanos.[44] La ACC es la enzima limitante de la velocidad en la DNL, mientras que la CPT es la enzima limitante de la velocidad de la β-oxidación mitocondrial, que regula la degradación de lípidos. El etanol aumenta la actividad de la ACC y reduce la actividad del ácido palmítico, lo que altera el metabolismo de los ácidos grasos y conduce a la esteatosis. La acumulación de ácidos grasos saturados y otros lípidos nocivos, como las ceramidas, los diacilgliceroles y la lisofosfatidilcolina, contribuyen a la lipotoxicidad, una afección caracterizada por la disfunción y muerte celular.

Señalización de muerte celular

Otro proceso significativo involucrado en la patogénesis de la EHA es la activación de las vías de muerte celular.[45,46] Estas vías pueden ser desencadenadas por señales tanto intrínsecas como extrínsecas a través de receptores de superficie, particularmente la familia de receptores TNF.[47] El receptor 2 de TRAIL (TRAIL-R2), un receptor de muerte celular, se ha relacionado con la muerte de hepatocitos en la EHA. La vía TRAIL juega un papel crucial en la patogénesis de la EHA. Después del consumo de etanol, la expresión de TRAIL conduce a la esteatosis hepática, y esta esteatosis mediada por TRAIL puede inhibirse neutralizando los anticuerpos TRAIL. El estrés del RE, inducido por el consumo de alcohol y la lipotoxicidad, junto con las especies reactivas de oxígeno, activa a los miembros proapoptóticos de la familia Bcl2 mientras inhibe a los miembros antiapoptóticos, lo que conduce a la muerte celular a través de la activación de la caspasa en modelos de ratón.[48]

Otra vía de muerte celular que se ha estudiado en la EHA es la necroptosis, una forma de necrosis programada. La necroptosis es una muerte celular no apoptótica mediada por receptores que depende de una cascada de quinasas que involucra a las proteínas quinasas que interactúan con los receptores (RIPKs, *receptor-interacting protein kinases*), en particular la activación de RIPK3 y la proteína similar al dominio de quinasa de linaje mixto (MLKL). Esta vía se ha explorado en modelos de ratones con EHA con resultados variables.[49] Se ha descrito actividad dependiente de RIPK3, pero independiente de RIPK1, en la EHA, mientras que los estudios en MASH (esteatohepatítis asociada a disfunción metabólica) muestran hallazgos contradictorios.[50]

La autofagia, o autodigestión celular, es otra vía celular crucial para el desarrollo, diferenciación, homeostasis y supervivencia. Ayuda a eliminar proteínas, orgánulos y patógenos microbianos intracelulares potencialmente dañinos. En la EHA, hay una desregulación de la autofagia, con disminución de la función autofágica que conduce a la muerte de células hepáticas, esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular.

Respuesta inmunitaria

Las células inmunitarias innatas desempeñan un papel crucial en la patogenia de la EHA, ya que comparten características significativas con otras enfermedades, pero también presentan diferencias sustanciales.[51] La liberación de DAMPs de los hepatocitos activa las células inmunitarias innatas, en particular los macrófagos residentes como las células de Kupffer, y promueve el reclutamiento de monocitos derivados de la médula ósea, como se demostró en estudios que utilizaron células HepG2 cultivadas y hepatocitos primarios de ratón. Además, se ha demostrado que los DAMPs, especialmente el grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), activan TLR4 en la EHA, lo que desempeña un papel fundamental en la progresión temprana de la enfermedad.[52]

Los neutrófilos son otro elemento clave en la ASH. Contribuyen a la progresión de la enfermedad a través de la liberación de ROS, proteasas y mediadores proinflamatorios. Los neutrófilos también se han relacionado con la hipertensión portal. Promueven la formación de trombosis microvascular a través de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Esta trombosis microvascular, junto con la fibrina, impulsa la hipertensión portal al ejercer presión y crear efectos de ocupación de espacio en los sinusoides. Por último, la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) es otro componente significativo en la ASH.[53,54] La MCP-1 es una quimiocina inflamatoria liberada por los hepatocitos, las células de Kupffer, las células endoteliales sinusoidales y las HSCs en respuesta al alcohol, lo que conduce a la quimioatracción de los macrófagos y al mantenimiento de la infiltración mononuclear en modelos de ratón.[55]

Inflamasoma

Los inflamasomas son complejos multiproteicos que se encuentran predominantemente en el hígado, de forma específica en los hepatocitos y las células mieloides como las células de Kupffer.[56] Estos complejos detectan señales proinflamatorias a través de receptores tipo NOD (NLRs) y activan la caspasa-1, la proteína efectora.[57,58] Luego, la caspasa-1 escinde las prointerleucinas (IL-1β, IL-18 e IL-23), lo que conduce a una inflamación estéril y muerte celular lítica de los hepatocitos, conocida como piroptosis. En modelos murinos de EHA, se ha observado la activación del inflamasoma NLRP3.[59] Además, en modelos de roedores, los niveles elevados de ARNm que codifica el complejo inflamasoma NLRP3 y la sobreexpresión de NLRP3 se asocian con una lesión hepática más grave.[60,61] En la EHA, la activación del inflamasoma y la producción de IL-1 aumentan al principio de la enfermedad. La activación del inflamasoma se observa principalmente en las células de Kupffer, mientras que en la NASH, el NLRP3 es activado principalmente por los hepatocitos.[61,62] Por último, la deficiencia de componentes del inflamasoma en modelos de ratón protege contra la inflamación, la esteatosis y la lesión hepática en la EHA.[63]

Vesículas extracelulares y microARN

En respuesta a una lesión, las células dañadas liberan vesículas extracelulares (VE), que son estructuras rodeadas de membrana.[64] Estas VE pueden contener señales proinflamatorias como carga, que pueden actuar sobre diferentes células diana, lo que lleva a procesos patobiológicos fundamentales en la enfermedad hepática, como la activación de macrófagos, células endoteliales y HSCs e inducción de respuestas proinflamatorias, angiogénicas y fibróticas. Estos procesos mediados por VE, en modelos de ratones, están surgiendo como eventos relevantes en la patogénesis tanto de MASLD como de EHA.[65,66] Además, las VE son candidatos prometedores para servir como biomarcadores de la enfermedad. También, se está estudiando su uso terapéutico como un método de administración específico del hígado para diferentes compuestos.

Los cambios en la expresión de microARN (miRs) están involucrados en la patogénesis de EHA. La sobreexpresión de miR-34a y la sobreexpresión de let7d (precursor de miR) disminuyen la síntesis de grasa que promueve la FAO en modelos murinos,[67] mientras que miR-122 se ha relacionado con la esteatosis y la fibrosis. Por otro lado,

miR-132 puede desencadenar la fibrogénesis secundaria a la ingesta de etanol, y miR-155 se asocia con la inflamación inducida por etanol, probablemente mediada por TNF-α.[68]

Microbiota

Un factor intrigante en la patogénesis de la EHA es la influencia de la microbiota intestinal. El tracto gastrointestinal alberga aproximadamente 10^14 microorganismos con características muy diversas. Se ha observado disbiosis en la EHA, aunque su papel preciso sigue sin estar claro. La composición de la microbiota intestinal está relacionada con el estadio de fibrosis y varía según los patrones de consumo de etanol, diferenciándose entre bebedores crónicos, bebedores compulsivos y bebedores "sociales".[69,70]

El consumo crónico de alcohol altera las proteínas de unión estrecha, lo que conduce a una mayor permeabilidad intestinal y una mayor translocación de endotoxinas (lipopolisacáridos) y ADN bacteriano hacia la circulación portal. Este efecto se ve exacerbado por el crecimiento excesivo de bacterias gramnegativas. Las endotoxinas translocadas activan las células de Kupffer a través de receptores tipo Toll (TLRs), específicamente TLR4 y TLR9.[71] Esta activación puede contribuir aún más a la esteatosis y la fibrosis hepática a través de vías profibróticas dependientes de TLR9 en modelos de ratón.[72] De manera adicional, el peptidoglicano y la flagelina, otras toxinas bacterianas, también afectan la señalización de TLR, promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias, que podrían influir en la inflamación en la EHA.[73]

Ácidos biliares y receptores nucleares

Los receptores nucleares (NRs) son factores de transcripción activados por ligandos, son cruciales para regular la homeostasis lipídica y la inflamación en la EHA. Estos receptores se unen a los ácidos grasos, colesterol, oxiesteroles y xenobióticos, e influyen en el metabolismo, la diferenciación y la homeostasis celular. Entre ellos, el PPARα se ha estudiado ampliamente en el contexto de la EHA. PPARα promueve la oxidación de ácidos grasos (FAO) en las mitocondrias, reduciendo así la esteatosis. Los ligandos PPARγ pueden mitigar las respuestas inflamatorias al reducir la secreción de IL-6, TNF-α, IL-1β y la producción de iNOS en macrófagos y células de Kupffer.[74]

LXR y RXRα también desempeñan funciones en la EHA debido a su participación en la homeostasis lipídica y la inflamación, siendo el RXRα particularmente significativo en la desintoxicación del alcohol. El HNF4α es activo a través de su unión a los ácidos grasos y es esencial para mantener la diferenciación de los hepatocitos y regular los genes relacionados con la homeostasis de los ácidos biliares y los lípidos, como se observó principalmente en modelos de ratón.[75]

Los ácidos biliares (AB) no solo estimulan el flujo biliar hepático y la excreción biliar y ayudan en la digestión y absorción de grasas del lumen intestinal, sino que también son moléculas de señalización relevantes que actúan sobre los tejidos hepáticos y extrahepáticos para regular las vías metabólicas de los lípidos y los carbohidratos.[76] FXR se expresa en gran medida en el hígado, la mucosa del intestino delgado y los riñones, con efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Actúa como un sensor para los AB, regula la síntesis de estos, protege a los hepatocitos de los efectos tóxicos de los AB y reduce los niveles de triglicéridos.[77] FXR tiene efectos antiinflamatorios y antiesteatósicos, promoviendo la FAO a través de la regulación positiva de PPARα y reprimiendo la lipogénesis (modulando la expresión de SREBP-1c). La activación de FXR en los enterocitos ileales después de la captación intestinal activa de AB también tiene implicaciones metabólicas importantes a través de la producción local de FGF15 (FGF19 en humanos) estimulada por FXR.[78] En los hepatocitos, el FGF15/19 es un regulador principal de la síntesis de AB a través del receptor de FGF 4 (FGFR4),[79] disminuye la lipogénesis hepática y estimula indirectamente la FAO mitocondrial en modelos de ratones.[79,80] FXR también tiene un papel beneficioso en el metabolismo de la glucosa y es importante en la remodelación vascular.[81,82]

Mecanismos que conducen a la cirrosis en la EHA

El consumo crónico de alcohol se metaboliza principalmente por los sistemas de alcohol deshidrogenasa citosólica y citocromo P450 en el hígado, produciendo acetaldehído tóxico y ROS que contribuyen al daño hepático y la fibrosis. La disminución de los niveles de antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y el glutatión, así como la reducción de los niveles de S-adenosilmetionina, exacerban

aún más la lesión hepática.[83] La lesión hepatocelular subsiguiente que resulta puede manifestarse como abombamiento de los hepatocitos. Esta lesión celular desencadena la liberación de ligandos hedgehog, que posteriormente inducen genes sensibles a hedgehog. Estos genes activan las HSCs hepáticas a través de un mecanismo de señalización paracrina, que promueve la deposición de matriz extracelular (MEC) a lo largo de los sinusoides hepáticos y alrededor de los hepatocitos abombados. Este proceso da como resultado la fibrosis pericelular (PCF, *pericellular fibrosis*).

Los ligandos hedgehog profibrogénicos también pueden liberarse de otras fuentes dentro del hígado lesionado, incluidos los hepatocitos en apoptosis, las células progenitoras hepáticas y varios otros tipos de células. Además, otras vías importantes contribuyen a la activación de las HSCs. Una de estas vías implica la activación de las células de Kupffer, los macrófagos del hígado. Tras la activación, estas células secretan factores de crecimiento y quimiocinas en respuesta a los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs, *damage-associated molecular patterns*) liberados por los hepatocitos muertos. Además, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*) y los lipopolisacáridos (LPS) de un intestino afectado, a menudo denominado "intestino permeable" debido al consumo de alcohol, también desempeñan un papel crucial en este proceso.

El proceso fibrogénico se sustenta además con componentes de la matriz extracelular, como el colágeno-1 y las integrinas, que favorecen la supervivencia de las HSCs activadas. Además, el alcohol perjudica la eliminación mediada por células asesinas naturales (NK) de estas HSCs activadas, perpetuando así su actividad. Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) producidos por las HSCs activadas inhiben las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que normalmente degradan la matriz extracelular, lo que conduce a una acumulación de tejido fibroso. Junto con la pérdida de hepatocitos en áreas de PCF septal, esto contribuye a la maduración de la fibrosis caracterizada por colágeno condensado y la acumulación de fibras elásticas y clusterina.

Esta progresión da como resultado la formación de tabiques fibrosos densos que se parecen mucho a los que se observan en la hepatitis viral crónica. La fibrogénesis continua, junto con la pérdida continua de parénquima hepático, altera gradualmente la arquitectura lobulillar del hígado, lo que finalmente conduce a la cirrosis. Esta etapa avanzada se caracteriza por una cicatrización grave y un deterioro significativo de la función hepática, lo que resalta la necesidad crítica de una detección e intervención tempranas en la EHA (**FIGURA 2**).

Evaluación de la fibrosis en la EHA

Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar definitivamente la EHA, determinar el estadio de la fibrosis y descartar otras posibles causas de lesión hepática. Ofrece un diagnóstico preciso y permite estadificar la fibrosis, así como identificar afecciones coexistentes como la esteatohepatitis y la cirrosis. Sin embargo, conlleva ciertos riesgos, como sangrado, infección y dolor. Además, existe la posibilidad de variabilidad en el muestreo y de que no se disponga de suficientes muestras de tejido, lo que puede afectar la precisión de los resultados.[84] Debido a estos riesgos y limitaciones, la biopsia hepática generalmente no se recomienda para la práctica clínica de rutina en todos los pacientes con sospecha de EHA.

El examen histológico evalúa la fibrosis utilizando sistemas de puntuación de "estadificación" semicuantitativos que consideran tanto la fibrosis como los cambios arquitectónicos dentro del hígado. Actualmente, se utilizan varios de estos sistemas, siendo los puntajes de Ishak y METAVIR los más comunes. Estos sistemas de clasificación emplean etiquetas categóricas numéricas para describir características histológicas como la esteatosis y la necroinflamación. En los últimos años, se ha desarrollado un método cuantitativo conocido como área proporcional de colágeno (CPA, *collagen proportionate area*). Esta técnica utiliza el análisis de imágenes digitales para medir la proporción de colágeno en el tejido hepático, lo que origina una cuantificación más precisa del tejido fibroso.[85,86]

Métodos de diagnóstico no invasivos

Las pruebas no invasivas se utilizan ampliamente para estimar la fibrosis hepática en casi todas las etiologías de la enfermedad hepática. Estas pruebas se han validado como herramientas efectivas, que ofrecen un buen rendimiento sin exponer a los pacientes a los riesgos asociados con las biopsias

hepáticas. Como resultado, se han vuelto valiosas en la práctica clínica para evaluar la fibrosis hepática en la EHA de manera segura y precisa.[87]

Entre los biomarcadores séricos utilizados en la EHA, las enzimas hepáticas están disponibles de manera fácil y amplia. Los niveles elevados de AST y ALT son comunes, y la AST suele ser más alta que la ALT en la EHA. Una relación AST/ALT mayor de 2 es sugestiva de EHA. Los marcadores más específicos de la fibrosis incluyen el ácido hialurónico, cuyos niveles elevados indican mayor producción de la matriz extracelular, y el péptido procolágeno III, que refleja la fibrosis activa y la síntesis de colágeno. Además, TIMP-1 (inhibidor tisular de las metaloproteinasas-1) es otro marcador específico, cuyos niveles elevados se correlacionan con el grado de fibrosis.[88]

En los últimos años, se han validado varios biomarcadores séricos patentados y no patentados que ahora se utilizan comúnmente en la práctica clínica. Entre ellos, la prueba *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF™) y *FibroTes*t (FT™) son herramientas de evaluación basadas en marcadores serológicos que permiten evaluar la fibrosis hepática. La prueba ELF, que está disponible comercialmente, combina tres marcadores séricos directos de remodelación de la matriz extracelular y fibrogénesis: ácido hialurónico, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 y el propéptido N-terminal para el colágeno tipo III. Los valores de la prueba ELF de 7.7, 9.8 y 11.3 corresponden a los estadios de fibrosis F2, F3 y F4, respectivamente. Por otro lado, la puntuación FT utiliza un algoritmo calculado a partir de seis marcadores séricos. Numerosos estudios han evaluado el rendimiento de estas pruebas en la evaluación de la fibrosis hepática, demostrando una alta sensibilidad (67-79%) y especificidad (87-91%).[89,90] Las puntuaciones FT entre 0.48 y 0.58 sugieren fibrosis F2, las puntuaciones entre 0.59 y 0.72 indican fibrosis avanzada (F3) y las puntuaciones superiores a 0.72 corresponden a cirrosis (F4). También existe evidencia que sugiere que la prueba ELF, es rentable para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con EHA.[91]

También se han evaluado biomarcadores séricos no patentados en la EHA. El índice de relación aspartato transaminasa a plaquetas (APRI), que incluye AST y recuento de plaquetas, ha sido ampliamente estudiado. APRI tiene una especificidad de 90%, pero solo una sensibilidad de 38% cuando se utilizan valores de corte mayores de 2.[92] La puntuación APRI se utiliza para evaluar los estadios de fibrosis con puntos de corte específicos: una puntuación ≥ 1.0 indica fibrosis moderada (F2), una puntuación ≥ 1.5 sugiere fibrosis grave (F3) y una puntuación ≥ 2.0 es indicativa de cirrosis (F4). De manera similar, la puntuación de fibrosis-4 (Fib-4), que también demostró un rendimiento menor, tiene una especificidad de 58% y una sensibilidad de 91%. La puntuación FIB-4 < 1.3, entre 1.3 y 2.67, o ≥ 2.67, se considera de bajo riesgo, intermedio, o alto riesgo de fibrosis, respectivamente. Ambas pruebas desempeñan un papel en el descarte de fibrosis significativa cuando sus valores están dentro de los rangos normales.[89]

Técnicas de imagen

Desde la introducción de la elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE, *vibration-controlled transient elastography*) en 2003, la medición de la rigidez hepática (LSM, *liver stiffness measurement*) ha surgido como el principal método no invasivo para la detección de la cirrosis hepática. La VCTE es muy eficaz, requiere una formación mínima, es no invasiva, rápida y reproducible, con menor error de muestreo en comparación con la biopsia hepática. En consecuencia, ahora se utiliza ampliamente. La VCTE es un marcador sustituto fiable de la fibrosis avanzada (F3) y la cirrosis (F4) en la EHA, superando a todos los marcadores séricos y correlacionándose fuertemente con los estadios histológicos de la fibrosis, independientemente de la enfermedad hepática subyacente.[93] En el contexto de la EHA, la LSM mediante VCTE proporciona indicadores valiosos de los estadios de fibrosis. Un valor de LSM ≥ 7.0 kPa sugiere fibrosis F2. Mientras que valores de LSM ≥ 9.5 kPa y LSM ≥ 12.5 kPa, son sugerentes de fibrosis F3 y fibrosis F4, respectivamente.[94]

En los últimos años, se han puesto a disposición tecnologías adicionales, incluidas la imagenología por impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI, *acoustic radiation force impulse imaging*), la elastografía por ondas transversales (SWE, *shear wave elastography*) y la elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance elastography*).[95-97] La MRE ha demostrado gran rendimiento y es particularmente útil para evaluar la rigidez hepática. Sirve como predictor eficaz para el desarrollo de cirrosis o descompensación en pacientes

con EHA.[98,99] En la evaluación de los estadios de fibrosis en la EHA mediante MRE, se utilizan puntos de corte específicos para determinar el grado de fibrosis. Para la fibrosis F2, valores de MRE ≥ 2.9-3.0 kPa son indicativos. La fibrosis F3 se sugiere mediante valores de MRE ≥ 4.0-4.2 kPa. En el caso de la fibrosis F4, se utilizan habitualmente valores de MRE ≥ 4.8-5.0 kPa.[95-97]

En la práctica clínica, es habitual utilizar inicialmente puntuaciones no invasivas, como la FIB-4, para evaluar la fibrosis hepática. Cuando las puntuaciones de la FIB-4 superan 1.3, se recomienda realizar seguimiento con una prueba adicional, como VCTE o ELF, para obtener una evaluación más precisa del estado del hígado. Este enfoque ayuda a estratificar mejor a los pacientes y determinar la necesidad de procedimientos o intervenciones de diagnóstico adicionales.

Recomendaciones para el tratamiento de la EHA

Las directrices para el consumo de alcohol y la definición de una bebida estándar varían según las regiones. Hasta la fecha, no existe una "cantidad segura" de consumo de alcohol que se pueda recomendar en la práctica clínica. De hecho, incluso el consumo de una bebida estándar por día aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad, en particular entre los jóvenes.[7,8] La evidencia también sugiere que el consumo de 12 a 24 gramos de etanol por día se asocia con mayor riesgo de mortalidad por cirrosis hepática tanto en hombres como en mujeres.[100]

La abstinencia de alcohol es un aspecto fundamental del tratamiento de los pacientes con EHA. Los estudios han demostrado que la abstinencia de alcohol puede mejorar las características histológicas de la enfermedad hepática, incluida la reducción de la gravedad de la fibrosis.[12] Además, la abstinencia puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar CHC.[100] Por lo tanto, lograr y mantener la abstinencia para estos pacientes es crucial. En este contexto, existe una necesidad urgente de políticas de salud pública, regionales y nacionales más efectivas para aliviar la carga de enfermedades relacionadas con el alcohol. Estrategias como el establecimiento de un plan nacional, el aumento de la edad legal para beber, la aplicación de regulaciones más estrictas sobre el consumo de alcohol mientras se conduce y la restricción del acceso al alcohol podrían reducir significativamente la carga de las consecuencias para la salud relacionadas con el alcohol.[101]

En adición a la abstinencia, el manejo nutricional desempeña un papel crucial. La evaluación nutricional debe tener en cuenta la presencia de sarcopenia y su manifestación clínica, la fragilidad. Se recomienda que los pacientes no obesos consuman al menos 35 kcal/kg al día y 1.2-1.5 g de proteína por kilogramo. Para aquellos con intolerancia a la proteína, se pueden utilizar aminoácidos de cadena ramificada (AACR) para alcanzar los objetivos proteicos. La reposición adecuada de micronutrientes es esencial, en particular de vitaminas y oligoelementos, ya que los pacientes con EHA y trastorno por consumo de alcohol (TCA) pueden experimentar deficiencias en vitaminas hidrosolubles y liposolubles, especialmente vitaminas B. La suplementación con tiamina puede mejorar el rendimiento cognitivo, por lo que se recomienda independientemente del grado de desnutrición.[102] Además, minimizar el ayuno al fomentar comidas pequeñas y frecuentes y refrigerios a última hora de la noche, junto con aliviar la restricción de sodio, puede ayudar a aumentar la ingesta oral.[103]

Se han estudiado varios fármacos en el contexto de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHA). Sin embargo, ninguno de estos tratamientos ha demostrado una mejoría significativa en la progresión de la fibrosis. Por lo tanto, la abstinencia sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la EHA.[104,105]

Conclusión

La fibrosis es un determinante importante de progresión de la enfermedad y mortalidad en la EHA. El desarrollo gradual de esteatosis a fibrosis y, en última instancia, a cirrosis subraya la necesidad de una intervención temprana y eficaz. Los métodos no invasivos, como la elastografía transitoria y los biomarcadores séricos, son cruciales para el diagnóstico y el seguimiento de la fibrosis. Estas herramientas ayudan a identificar a los pacientes con riesgo de progresión, lo que permite un tratamiento oportuno y la posible reversión de la fibrosis. Las investigaciones futuras deben centrarse en perfeccionar estas herramientas de diagnóstico y explorar nuevos enfoques terapéuticos. Las estrategias de tratamiento personalizadas, que tengan en cuenta los factores genéticos y epigenéticos, serán esenciales para controlar eficazmente la fibrosis en la EHA, realizar un

abordaje más amplio, considerando factores relativos a políticas de salud pública y cambios en el estilo de vida, será vital para combatir esta condición desafiante de manera más integral.

Referencias

1. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, Bessone F, Chaves Araujo R, Higuera-De la Tijera F, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Ann Hepatol. 2019 May;18(3):518–35.
2. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. Therap Adv Gastroenterol. 2011 Jan;4(1):63–81.
3. Health Organization W. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. WHO, Geneva.
4. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. BMJ. 2018 Jul 18;362:k2817.
5. Rehm J, Monteiro M. Alcohol consumption and burden of disease in the Americas: implications for alcohol policy. Rev Panam Salud Publica. 2005 Oct-Nov;18(4-5):241–8.
6. Hagström H, Hemmingsson T, Discacciati A, Andreasson A. Alcohol consumption in late adolescence is associated with an increased risk of severe liver disease later in life. J Hepatol. 2018 Mar;68(3):505–10.
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018 Sep 22;392(10152):1015–35.
8. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. Lancet. 2022 Jul 16;400(10347):185–235.
9. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2023 Feb 3; Available from: http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323
10. Llamosas-Falcón L, Tran A, Jiang H, Rehm J. Liver holidays? A meta-analysis of drinking the same amount of alcohol daily or non-daily and the risk for cirrhosis. Drug Alcohol Rev. 2023 Jan;42(1):119–24.
11. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. Alcohol Res. 2017;38(2):147–61.
12. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019 Oct;114(10):1574–86.
13. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev. 2010 Jul;29(4):437–45.
14. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996 May;23(5):1025–9.
15. Simpson RF, Hermon C, Liu B, Green J, Reeves GK, Beral V, et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. Lancet Public Health. 2019 Jan;4(1):e41–8.
16. Bataller R, Gao B. Liver fibrosis in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis. 2015 May;35(2):146–56.
17. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, Söderling J, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. Gut. 2021 Jan;70(1):170–9.
18. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? Curr Hepatol Rep. 2017 Apr 22;16(2):152–7.
19. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. N Engl J Med. 2018 Sep 27;379(13):1251–61.
20. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. Hepatology. 2017 Jun;65(6):2090–9.
21. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Färkkilä M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. Hepatology. 2018 Jun;67(6):2141–9.
22. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2024 Jan-Feb;29(1):101133.
23. Petrie E, Gray M, Bril F. Metabolic characteristics of patients with MetALD: Caveats of a new definition. Liver Int [Internet]. 2024 Aug 17; Available from: http://dx.doi.org/10.1111/liv.16034
24. Fletcher LM, Powell LW. Hemochromatosis and alcoholic liver disease. Alcohol. 2003 Jun;30(2):131–6.
25. Desalegn H, Diaz LA, Rehm J, Arab JP. Impact of alcohol use on liver disease outcomes. Clin Liver Dis. 2024 Jun 7;23(1):e0192.
26. Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebinger G, Pimingstorfer P, Suesse S, Scherzer TM, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2022 Oct;77(4):918–30.
27. Yu S, Rao S, Reddy JK. Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis. Curr Mol Med. 2003 Sep;3(6):561–72.
28. Ajmera V, Loomba R. Advances in the genetics of nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2023 May 1;39(3):150–5.
29. Kim HS, Xiao X, Byun J, Jun G, DeSantis SM, Chen H, et al. Synergistic Associations of PNPLA3 I148M Variant, Alcohol Intake, and Obesity With Risk of Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, and Mortality. JAMA Netw Open. 2022 Oct 3;5(10):e2234221.
30. Pennisi G, Celsa C, Giammanco A, Spatola F, Petta S. The Burden of Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Screening Issue and Future Perspectives. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Nov 9;20(22). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms20225613
31. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. Hepatology. 2020 Sep;72(3):845–56.
32. Amangurbanova M, Huang DQ, Loomba R. Review article: the role of HSD17B13 on global epidemiology, natural history, pathogenesis and treatment of NAFLD. Aliment Pharmacol Ther. 2023 Jan;57(1):37–51.
33. Chen H, Zhang Y, Guo T, Yang F, Mao Y, Li L, et al. Genetic variant rs72613567 of HSD17B13 gene reduces alcohol-related liver disease risk in Chinese Han population. Liver Int. 2020 Sep;40(9):2194–202.
34. Stickel F, Lutz P, Buch S, Nischalke HD, Silva I, Rausch V, et al. Genetic Variation in HSD17B13 Reduces the Risk of Developing Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Alcohol Misusers. Hepatology. 2020 Jul;72(1):88–102.
35. Pirola CJ, Sookoian S. Epigenetics factors in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun;16(6):521–36.
36. Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, Armendáriz-Borunda JS, Sandoval-Rodríguez A. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Front Med. 2021;8:770504.
37. Habash NW, Sehrawat TS, Shah VH, Cao S. Epigenetics of alcohol-related liver diseases. JHEP Rep. 2022 May;4(5):100466.
38. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2009;44(3):366–74.
39. Suzuki A, Angulo P, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):1912–9.
40. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. Am J Gastroenterol. 2009 Sep;104(9):2189–95.

41. Gunji T, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. Modest alcohol consumption has an inverse association with liver fat content. Hepatogastroenterology. 2012 Nov-Dec;59(120):2552–6.
42. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. J Hepatol. 2015 Apr;62(4):921–7.
43. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Feb;33(3):378–88.
44. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Ching H, et al. Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2018 Oct;113(10):1484–93.
45. Summerskill WH, Wolfe SJ, Davidson CS. Response to alcohol in chronic alcoholics with liver disease; clinical, pathological, and metabolic changes. Lancet. 1957 Feb 16;272(6964):335–40.
46. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer. 2002 Nov 18;87(11):1234–45.
47. Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men. Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1312–7.
48. Gao B, Ahmad MF, Nagy LE, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2019 Feb;70(2):249–59.
49. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019 Feb;70(2):294–304.
50. Lakshman MR. Some novel insights into the pathogenesis of alcoholic steatosis. Alcohol. 2004 Aug;34(1):45–8.
51. Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. J Lipid Res. 2020 Apr;61(4):470–9.
52. You M, Matsumoto M, Pacold CM, Cho WK, Crabb DW. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. Gastroenterology. 2004 Dec;127(6):1798–808.
53. Kakazu E, Mauer AS, Yin M, Malhi H. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1α-dependent manner. J Lipid Res. 2016 Feb;57(2):233–45.
54. Wei X, Shi X, Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Sun W, et al. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. PLoS One. 2013 Feb 6;8(2):e55382.
55. Carr RM, Correnti J. Insulin resistance in clinical and experimental alcoholic liver disease. Ann N Y Acad Sci. 2015 Sep;1353(1):1–20.
56. Aizawa S, Brar G, Tsukamoto H. Cell Death and Liver Disease. Gut Liver. 2020 Jan 15;14(1):20–9.
57. Wang S, Pacher P, De Lisle RC, Huang H, Ding WX. A Mechanistic Review of Cell Death in Alcohol-Induced Liver Injury. Alcohol Clin Exp Res. 2016 Jun;40(6):1215–23.
58. Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Front Biosci. 2005 Sep 1;10:3093–9.
59. Affò S, Dominguez M, Lozano JJ, Sancho-Bru P, Rodrigo-Torres D, Morales-Ibanez O, et al. Transcriptome analysis identifies TNF superfamily receptors as potential therapeutic targets in alcoholic hepatitis. Gut. 2013 Mar;62(3):452–60.
60. Malhi H, Barreyro FJ, Isomoto H, Bronk SF, Gores GJ. Free fatty acids sensitise hepatocytes to TRAIL mediated cytotoxicity. Gut. 2007 Aug;56(8):1124–31.
61. Mundt B, Wirth T, Zender L, Waltemathe M, Trautwein C, Manns MP, et al. Tumour necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) induces hepatic steatosis in viral hepatitis and after alcohol intake. Gut. 2005 Nov;54(11):1590–6.
62. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. JHEP Rep. 2020 Jun;2(3):100101.
63. Roychowdhury S, McMullen MR, Pisano SG, Liu X, Nagy LE. Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury. Hepatology. 2013 May;57(5):1773–83.
64. Gautheron J, Vucur M, Reisinger F, Cardenas DV, Roderburg C, Koppe C, et al. A positive feedback loop between RIP3 and JNK controls non-alcoholic steatohepatitis. EMBO Mol Med. 2014 Aug;6(8):1062–74.
65. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Questions and controversies: the role of necroptosis in liver disease. Cell Death Discov. 2016 Dec 5;2:16089.
66. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. Nature. 2009 Apr 30;458(7242):1131–5.
67. Cursio R, Colosetti P, Codogno P, Cuervo AM, Shen HM. The role of autophagy in liver diseases: mechanisms and potential therapeutic targets. Biomed Res Int. 2015 Mar 19;2015:480508.
68. Li S, Tan HY, Wang N, Feng Y, Wang X, Feng Y. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. Front Immunol. 2019 Jun 12;10:1328.
69. Hilscher MB, Sehrawat T, Arab JP, Zeng Z, Gao J, Liu M, et al. Mechanical Stretch Increases Expression of CXCL1 in Liver Sinusoidal Endothelial Cells to Recruit Neutrophils, Generate Sinusoidal Microthombi, and Promote Portal Hypertension. Gastroenterology. 2019 Jul;157(1):193–209.e9.
70. Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. PLoS One. 2014 May 14;9(5):e96864.
71. Mandrekar P, Ambade A, Lim A, Szabo G, Catalano D. An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice. Hepatology. 2011 Dec;54(6):2185–97.
72. Connolly MK, Bedrosian AS, Malhotra A, Henning JR, Ibrahim J, Vera V, et al. In hepatic fibrosis, liver sinusoidal endothelial cells acquire enhanced immunogenicity. J Immunol. 2010 Aug 15;185(4):2200–8.
73. Sprenger H, Kaufmann A, Garn H, Lahme B, Gemsa D, Gressner AM. Differential expression of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in transforming rat hepatic stellate cells. J Hepatol. 1999 Jan;30(1):88–94.
74. Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. J Clin Invest. 2012 Oct;122(10):3476–89.
75. Petrasek J, Csak T, Ganz M, Szabo G. Differences in innate immune signaling between alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;28 Suppl 1(0 1):93–8.
76. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2014 Jan;34(1):129–35.
77. Kamari Y, Shaish A, Vax E, Shemesh S, Kandel-Kfir M, Arbel Y, et al. Lack of interleukin-1α or interleukin-1β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. J Hepatol. 2011 Nov;55(5):1086–94.
78. Hernández A, Arab JP, Reyes D, Lapitz A, Moshage H, Bañales JM, et al. Extracellular Vesicles in NAFLD/ALD: From Pathobiology to Therapy. Cells [Internet]. 2020 Mar 27;9(4). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cells9040817
79. Hernández A, Reyes D, Geng Y, Arab JP, Cabrera D, Sepulveda R, et al. Extracellular vesicles derived from fat-laden hepatocytes undergoing chemical hypoxia promote a pro-fibrotic phenotype in hepatic stellate cells. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 Oct 1;1866(10):165857.
80. Hernández A, Geng Y, Sepúlveda R, Solís N, Torres J, Arab JP, et al. Chemical hypoxia induces pro-inflammatory signals in fat-laden hepatocytes and contributes to cellular crosstalk with Kupffer cells through extracellular vesicles. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 Jun 1;1866(6):165753.
81. Malhi H. Emerging role of extracellular vesicles in liver diseases. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019 Nov 1;317(5):G739–49.
82. Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, et al. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. Hepatology. 2016 Mar;63(3):731–44.
83. Fujii H, Kawada N. Fibrogenesis in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 2014 Jul 7;20(25):8048–54.
84. Filingeri V, Francioso S, Sforza D, Santopaolo F, Oddi FM, Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Sep;20(17):3609–17.
85. Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et al. Collagen proportionate area is superior to other histologi-

cal methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. J Hepatol. 2014 May;60(5):948–54.
86. Germani G, Burroughs AK, Dhillon AP. The relationship between liver disease stage and liver fibrosis: a tangled web. Histopathology. 2010 Dec;57(6):773–84.
87. Moreno C, Mueller S, Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019 Feb;70(2):273–83.
88. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 2015 Oct 21;21(39):11044–52.
89. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1369–79.
90. Xie Q, Zhou X, Huang P, Wei J, Wang W, Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Apr 15;9(4):e92772.
91. Soto M, Sampietro-Colom L, Lasalvia L, Mira A, Jiménez W, Navasa M. Cost-effectiveness of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C virus and alcoholic liver disease patients. World J Gastroenterol. 2017 May 7;23(17):3163–73.
92. Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. Am J Gastroenterol. 2006 Jul;101(7):1500–8.
93. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. Hepat Med. 2010 May 25;2:49–67.
94. Cai C, Song X, Chen X, Zhou W, Jin Q, Chen S, et al. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan 20;2021:8859338.
95. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2011 Sep;55(3):666–72.
96. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. J Hepatol. 2013 May;58(5):928–35.
97. Mannelli L, Godfrey E, Graves MJ, Patterson AJ, Beddy P, Bowden D, et al. Magnetic resonance elastography: feasibility of liver stiffness measurements in healthy volunteers at 3T. Clin Radiol. 2012 Mar;67(3):258–62.
98. Chen J, Xu P, Kalutkiewicz K, Sheng Y, Warsame F, Tahboub-Amawi MA, et al. Liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography predicts cirrhosis and decompensation in alcohol-related liver disease. Abdom Radiol (NY). 2024 Jul;49(7):2231–41.
99. Liang JX, Ampuero J, Niu H, Imajo K, Noureddin M, Behari J, et al. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):592–604.
100. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2012 Aug;57(2):399–420.
101. Díaz LA, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Márquez-Lomas A, Ramírez CA, Roblero JP, et al. Impact of Public Health Policies on Alcohol-Associated Liver Disease in Latin America: An Ecological Multinational Study. Hepatology. 2021 Nov;74(5):2478–90.
102. Listabarth S, Vyssoki B, Marculescu R, Gleiss A, Groemer M, Trojer A, et al. Can thiamine substitution restore cognitive function in alcohol use disorder? Alcohol Alcohol. 2023 May 9;58(3):315–23.
103. Ayares G, Idalsoaga F, Díaz LA, Arnold J, Arab JP. Current Medical Treatment for Alcohol-Associated Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2022 Feb 12;12(5):1333–48.
104. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):154–81.
105. Subramaniyan V, Chakravarthi S, Jegasothy R, Seng WY, Fuloria NK, Fuloria S, et al. Alcohol-associated liver disease: A review on its pathophysiology, diagnosis and drug therapy. Toxicol Rep. 2021 Feb 19;8:376–85.

Fibrosis Hepática en Hepatitis Virales

Autores:
Fiore Esteban Juan, PhD.*, Bayo Fina Juan Miguel, PhD.**
Coautores:
Mazzolini Guillermo, PhD., MD.***, Mendizabal Manuel, MD.****

*Investigador científico en hepatología experimental. Lic. en Biotecnología. Doctor en Ciencias Biomédicas. Investigador adjunto en el Programa de Hepatología Experimental y Terapia Génica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, Argentina.
**Investigador científico en hepatología experimental. Lic. en Biotecnología. Doctor en Ciencias. Biomédicas. Investigador adjunto en el Programa de Hepatología Experimental y Terapia Génica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, Argentina.
***Médico especialista en Hepatología clínica. Investigador científico en hepatología experimental. Doctor en Medicina. Director del Programa de Hepatología Experimental y Terapia Génica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, Argentina. Unidad de Hígado, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral CONICET, Buenos Aires, Argentina.
****Jefe de Hepatología, Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina.

Introducción sobre virus de hepatitis B y C

Las infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) han sido consideradas por la Organización Mundial de la Salud como un grave problema de salud debido al elevado número de muertes y secuelas clínicas que generan. Actualmente, se estima que cerca de 295,9 millones y 57,8 millones de personas se encuentran infectadas crónicamente por el VHB y VHC, respectivamente a nivel global.[1] Como consecuencia de dicha infección, la mayoría de los pacientes desarrollarán algún grado de fibrosis hepática y en algunos casos eventualmente cirrosis. El desarrollo de este proceso fibrogénico como consecuencia de las infecciones crónicas con VHB y/o VHC se debe a la repetición durante largos periodos de tiempo de ciclos de daño y cicatrización.[2,3] Es importante destacar que la fibrogénesis ocurre como consecuencia de un conjunto de procesos entre los que se encuentran: 1) La infección y replicación viral; 2) El desarrollo de una respuesta inmune contra la infección que conlleva un proceso inflamatorio; 3) La activación de las células estrelladas hepáticas las cuales producen matriz extracelular; 4) La formación del tejido cicatricial; 5) La distorsión de la histoarquitectura hepática como consecuencia de los depósitos fibrosos.[2,3]

Daño hepático por la infección con VHB y VHC

La muerte de los hepatocitos y consiguiente pérdida de masa hepática secundaria a la infección por los virus VHB y VHC ocurre a través de procesos directos e indirectos. Aunque pudiera parecer contraproducente, la apoptosis masiva de hepatocitos es un fenómeno necesario en la infección aguda para lograr la eliminación del virus. Sin embargo, en las infecciones crónicas tanto el VHC como el VHB contribuyen a la lesión de los hepatocitos mediante respuestas inmunitarias, inflamación, inducción de apoptosis, y estrés oxidativo, mientras que hay un proceso de proliferación que permite la persistencia viral. En última instancia, estos ciclos de daño y regeneración permiten la progresión a la fibrosis y cirrosis hepática.[4–6]

Aunque no es el único mecanismo de muerte hepatocitaria, la apoptosis tanto por la vía extrínseca como por la vía intrínseca son mecanismos claves en la progresión a la fibrosis. La vía extrínseca trasmite señales de muerte a través de receptores de muerte, mientras que la vía intrínseca se desencadena mediante señales intracelulares.[7] En particular, la vía extrínseca es activada por ligandos de muerte, como son FasL, TNF-α y el ligando in-

ductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), los cuales pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF). A su vez, los hepatocitos expresan numerosos receptores de muerte incluyendo FAS, el receptor de TNF-1 (TNFR1) y el receptor de TRAIL-R. Una vez que ocurre la unión del ligando de muerte con su receptor ocurre la trimerización de este permitiendo su interacción con proteínas adaptadoras, como la proteína asociada a FAS con dominio de muerte (FADD, *Fas-Associated Death Domain*), los cuales a su vez reclutaran a las caspasas iniciadoras. Este complejo (receptor + proteína adaptadora + caspasa iniciadora) es denominado complejo de señalización inductor de muerte (DISC). En la vía intrínseca, el proceso comienza cuando se permeabiliza la membrana externa de la mitocondria como consecuencia de un desbalance en la actividad de las proteínas que pertenecen a la familia Bcl-2. Dentro de esta familia se encuentran miembros pro-apoptóticos (Bid, Bax, Bak) y proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL), que incrementan o disminuyen; respectivamente, la permeabilidad de la membrana y en última instancia la liberación del citocromo C. Una vez en el citoplasma, el citocromo C junto con el factor activador de proteasas apoptóticas 1 forman el apoptosoma. Finalmente, distintas caspasas iniciadoras son activadas, ya sea por el complejo DISC (-8 y -10) o por el apoptosoma (-9), las cuales a su vez van a activar a las caspasas ejecutoras (-3, -6, -7). En general, las señales apoptóticas extracelulares no suelen ser lo suficiente potentes para activar la vía de la apoptosis, por lo cual debe ser amplificada por la vía intrínseca. Esto ocurre gracias a que la apoptosis inducida por TNFα resulta en el clivaje de Bid en una forma truncada que permite la oligomerización de Bax, su inserción en las mitocondrias y la liberación del citocromo C[8]. Por otra parte, la vía intrínseca de la apoptosis también puede desencadenarse como consecuencia de la sobrecarga de proteínas o el mal plegamiento de estas, fenómeno llamado estrés del retículo endoplásmico, ya que si el mismo se perpetúa en el tiempo es capaz de activar a Bax.[8]

Es importante resaltar que, aunque algunos de los mecanismos que llevan a la muerte de los hepatocitos son compartidos por ambos virus, también existen diferencias debido a sus ciclos de replicación, la composición de su genoma, y la presencia de distintas proteínas virales. En este sentido, ambos virus son capaces de inducir apoptosis de los hepatocitos debido a la producción de ciertas proteínas virales como son la proteína X (HBx) en el caso del VHB y las proteínas del core en el caso del VHC. En particular, la proteína HBx es capaz de inducir la muerte de los hepatocitos tanto por la vía extrínseca como la intrínseca de la apoptosis. Para ello, la proteína HBx es capaz de facilitar la activación de la caspasa 8 y la activación del complejo DISC.[9] Además, la presencia de HBx resulta en un aumento del ligando de muerte TRAIL en los hepatocitos.[10] En cuanto a la vía intrínseca, la proteína HBx es capaz de alterar el potencial de la membrana mitocondrial, incrementando la liberación del citocromo C. En esta misma línea, la expresión de la proteína HBx en hepatocitos también es capaz de inducir estrés de retículo endoplasmático, lo cual da como resultado la activación de la proteína P53 y consecuentemente el arresto celular y la inducción de apoptosis.[11] Es importante resaltar, que además de estos efectos pro-apoptóticos, la proteína HBx también posee algunos efectos anti apoptóticos, como ser la activación de la vía de supervivencia celular AKT. En este sentido, en estadios tempranos de la infección por el VHB, la proteína HBx promueve la supervivencia celular a través de la vía AKT. Mientras que en estadios tardíos HBx incrementa los niveles de apoptosis acelerando la pérdida de masa hepática. De manera similar, la proteína del core del HCV es capaz de promover tanto señales de sobrevida y supervivencia como señales pro-apoptóticas que resultan en un aumento de la permeabilidad de la mitocondria. En este sentido, la proteína del core del HCV no solo aumenta la señalización de TRAIL al facilitar el clivaje de Bid, sino que también interacciona directamente con la mitocondria y facilita la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS).[12–14]

Finalmente, como se detalla a continuación, la infección crónica por ambos virus conduce a una respuesta inmunitaria persistente, con linfocitos T citotóxicos (CTL) que se dirigen a los hepatocitos infectados. Más aún, esta respuesta inmunitaria y los mecanismos de evasión de los VHB y VHC provoca una inflamación crónica en el hígado, contribuyendo al daño de los hepatocitos.[15,16] Es importante resaltar que cuando el proceso fibrogénico se encuentra avanzado, la muerte de los hepatocitos también ocurre como consecuencia de los depó-

sitos de matriz extracelular que generan áreas hipóxicas debido a la constricción de los vasos sanguíneos. Por ende, la combinación continua entre la inflamación crónica, el flujo sanguíneo comprometido y la presencia de tejido cicatricial terminan desencadenando la muerte hepatocitaria.[16,17]

Infección viral por VHB y VHC y respuesta inmune

La respuesta inmune a las infecciones virales generalmente implica la activación secuencial de mecanismos innatos y adaptativos. La respuesta inmune innata, iniciada dentro de horas o días después de la infección, involucra diversos mediadores inflamatorios y componentes celulares, incluyendo células asesinas naturales (NK, *Natural Killer*), linfocitos T asesinos naturales (NKT), células dendríticas, macrófagos y factores del complemento. Un aspecto crucial de esta defensa temprana es la producción de interferón (IFN) tipo I, particularmente IFN-α/β, que direcciona la respuesta inmunológica conduciendo a la activación de genes asociados con la inmunidad adaptativa.[18]

La inducción de la respuesta inmunitaria innata por VHB y VHC desempeña un papel crucial en la interacción inicial entre el sistema inmunológico del huésped y estos agentes infecciosos.[19,20] En este sentido, tanto los hepatocitos infectados como las células del sistema inmunitario (macrófagos y células dendríticas) detectan componentes virales a partir de receptores de reconocimiento de patrones (RRPs), entre los que se encuentran los receptores tipo Toll (TLRs), RIGs (*Retinoic Acid-Inducible Gene I*) y cGAS.[21,22] Por un lado, el VHB es un virus envuelto que durante su ciclo de replicación expone al citoplasma celular su genoma (ADN de doble cadena) y ARNs virales, los cuales a continuación actúan como PAMPs. En este sentido, mientras que los receptores citosólicos cGAS y TLR9 pueden reconocer el ADN del VHB, mientras que los receptores RIGs o TLR3 pueden reconocer ARN viral. En el caso del VHC, el TLR3 reconoce el ARN de doble cadena que se genera durante el ciclo de replicación viral, mientras que TLR7 reconoce los ARNs virales de cadena simple. De un modo similar, los receptores RIG-I y MDA5 (*Melanoma Differentiation-Associated Protein 5*) reconocen principalmente ARN de cadena simple y doble cadena, respectivamente, iniciando respuestas antivirales contra el VHC.[20,22]

El reconocimiento del VHB o VHC a través de RRPs desencadena la producción de interferones de tipo I (INF-α/β) y III (INF-ð) por las células infectadas y las células del sistema inmunitario.[20–22] Los interferones tienen propiedades antivirales y ayudan a limitar la replicación viral. El reconocimiento de VHB a través de RIGs desencadena una débil expresión de IFN-α/β pero una fuerte inducción de IFN-ð. Asimismo, durante la fase temprana de la infección aguda por el VHC, se produce un rápido aumento en la carga viral, y la respuesta inmunitaria innata inicial impulsada por IFN de tipo I o tipo III busca restringir la replicación viral. En ambos casos, aunque esta respuesta controla la replicación viral hasta cierto punto, no puede eliminar completamente al VHB o VHC.[20–22]

Por otro lado, el reconocimiento vía RRPs durante la infección aguda en estas hepatitis virales, se inducen la secreción de citocinas inflamatorias como interleucina (IL)1β, IL-6 o TNF-α, como así también quimioquinas que inducen el reclutamiento de otras células inmunitarias.[18,22] Las células NK son células del sistema inmunitario innato que pueden reconocer y destruir células infectadas por el VHB y VHC mediante mecanismos líticos secretando gránulos de granzimas y perforinas. Además, las células NK pueden secretar INF-γ direccionando la respuesta celular del sistema inmunitario adaptativo.[20,23] Asimismo, los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de partículas virales y en la presentación de antígenos a las células del sistema inmunitario adaptativo. Los monocitos, con su capacidad para patrullar tejidos y responder a señales ambientales, impactan tanto en la respuesta inmunológica adaptativa como en la patogénesis en el microentorno intrahepático. Su plasticidad les permite diferenciarse en varios tipos celulares, influyendo ya sea en una respuesta inmune Th1 protectora o en la tolerancia mediante la inducción de células T reguladoras.

a. Respuesta inmune humoral y celular

La inmunidad adaptativa es iniciada con la presentación de antígenos virales por las células presentadoras de antígenos (CPA) a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase I y II a los linfocitos T, con la consecuente inducción de linfocitos T CD4 y CD8 específicos, como así también linfocitos B que van a producir anticuerpos contra VHB o VHC. Tanto la respuesta inmunitaria

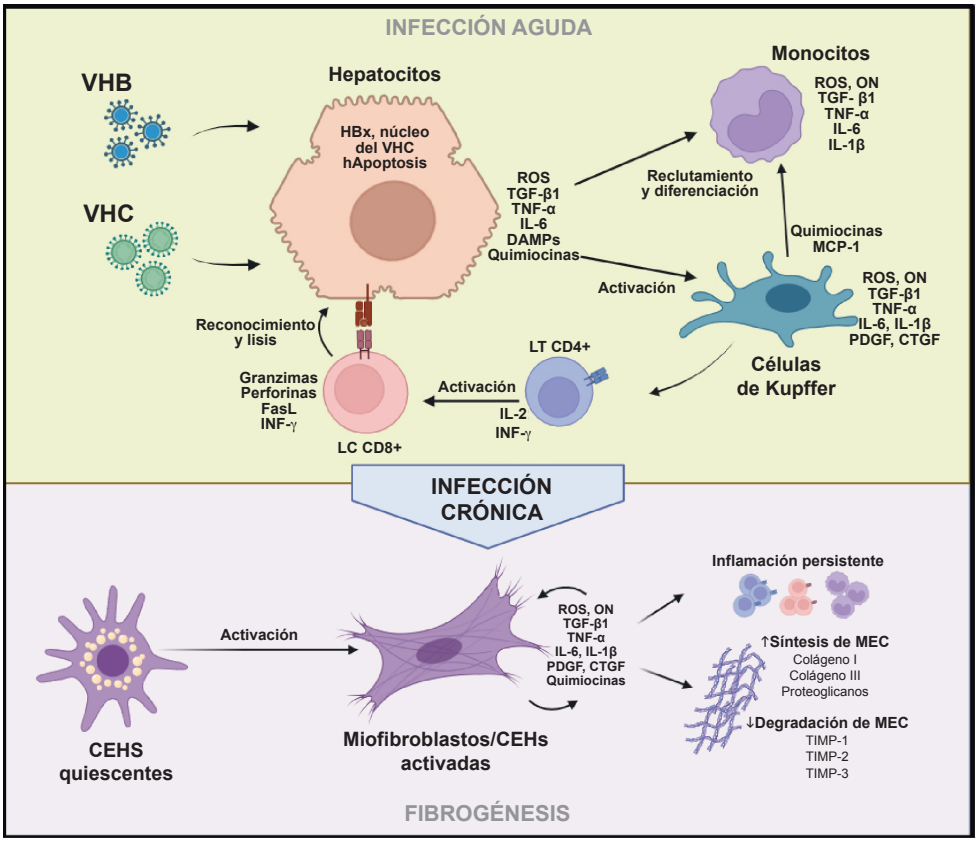


FIGURA 1. Fibrogénesis inducida por infecciones por VHB y VHC.

Los hepatocitos infectados entran en apoptosis inducida por proteínas virales como HBx del VHB o proteínas del core del VHC. En respuesta a esta infección, los hepatocitos liberan especies reactivas del oxígeno (ROS), patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), IL-6, y TNF-α que activan a las células de Kupffer, quimiocinas que reclutan monocitos de circulación y citocinas pro-fibrogénicas TGF-β1 que activarán CEHs. Las células de Kupffer activadas también producen mediadores inflamatorios (quimiocinas, MCP-1, ROS, ON, IL-6, IL-1β, TNF-α) que reclutan y activan monocitos, como así también factores fibrogénicos (TGF-β1, CTGF, PDGF) que activan CEHs. Los monocitos al incorporarse al hígado se diferencian en macrófagos pro-fibrogénicos. Las células de Kupffer también activarán LT CD4+ que colaboran en la acción citotóxica de LT CD8+, quienes reconocen e inducen la apoptosis de hepatocitos infectados mediante la liberación de gránulos con granzimas y perforinas, TNF-α y ligando de FAS. Debido a los múltiples mecanismos de evasión de los VHB y VHC, la infección se hace crónica. Este microambiente inflamatorio provoca la activación de las CEHs quiescentes y diferenciación en miofibroblastos proliferativos y fibrogénicos que producirán grandes cantidades de MEC. Además, estas células secretan también mediadores inflamatorios y fibrogénicos que funcionan de forma autocrina y paracrina manteniendo para la generación de la fibrosis en el hígado.

humoral como la mediada por células están involucradas en la protección del huésped contra la invasión viral. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-VHB o anti-VHC circulantes, incluso durante una infección persistente, indica que la inmunidad humoral tiene una eficiencia limitada para lograr la eliminación del virus.[22,24] Por ejemplo, durante una infección aguda por el VHB, se producen anticuerpos anti-HBs (antígenos de la envoltura) y anti-HBc (antígenos del nucleocápside) con cinéticas diferentes, pero solo la detección de anti-HBs se asocia con la resolución de la enfermedad y el control del virus. Llamativamente, una fuerte respuesta de anti-HBc se ha asociado con el daño hepático agudo.[25] Por otro lado, en el caso particular de la infección por VHC, los anticuerpos dirigidos contra proteínas virales pueden contribuir a la neutralización del virus, aunque de manera menos eficiente que en la hepatitis B.[22,26]

El principal mecanismo efector para la eliminación de los VHB y VHC es a través de la respuesta celular efectuada por linfocitos T[24,27] (**FIGURA 1**). Las células T CD8 específicas están abundantemente presentes en el hígado infectado, donde reconocen específicamente hepatocitos infectados con el VHB o VHC y los lisan ya sea liberando gránulos líticos o induciendo la muerte celular mediante FasL.[22,28,29] Además, estas células secretan ci-

tocinas, principalmente INF-γ, desencadenando un proceso de eliminación no citolítica del VHB o VHC y atrayendo más células inmunitarias inflamatorias.[22,24,30] Las células T CD4 específicas actúan como reguladores centrales de la intensidad de estos procesos, y tanto su frecuencia como su función se correlacionan con la eliminación de estas infecciones virales.[22,24]

b. Evasión de la respuesta inmune y daño crónico

Tanto en la hepatitis causada por VHB o VHC, el virus puede ser eliminado por completo mediante estos mecanismos y resolver así la infección. Sin embargo, debido a las múltiples estrategias de evasión del sistema inmunológico del huésped de los VHB o VHC, en un porcentaje importante de pacientes la infección persiste dando lugar a la hepatitis crónica.[20,31,32] En este sentido, ambos tipos de virus tienen una alta tasa de variabilidad genética que hace ineficaz, por ejemplo, la respuesta mediada por anticuerpos. Asimismo, las células T CD8 específicas para VHB exhiben un fenotipo transcripcional agotado o exhausto, con desregulación de procesos celulares clave, aumentando la expresión de moléculas co-inhibitorias como PD-1, CTLA-4, LAG-3, CD160, TIM-3 y 2B4.[33,34] Además, las células T exhaustas aumentan la expresión de TRAIL y TRAIL-2, haciéndolas susceptibles a la lisis por células NK,[35] contribuyendo a la supresión o eliminación de células T específicas para el VHB. Por otro lado, el VHC puede reducir la expresión de moléculas del CMH y así interferir en la presentación antigénica y respuesta de células T CD8.[24,32]

Asimismo, a pesar de que el entorno inflamatorio puede aumentar la sensibilidad de las células T CD8+ hacia su objetivo, los hepatocitos dañados liberan enzimas, como arginasa, triptófano 2,3-dioxigenasa e indolamina 2,3-dioxigenasa, causando una disminución de aminoácidos esenciales, como arginina y triptófano, e impactando negativamente en la función de las células T.[36,37] Las células mieloides supresoras y otros tipos celulares en el hígado también contribuyen a la producción de arginasa. Además, tanto el VHB como VHC pueden inducir la secreción de citocinas supresoras como IL10 y factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) por células T reguladoras, células B y células estrelladas hepáticas (CEHs). Estos mecanismos inhiben la inflamación hepática, pero afectan negativamente la función de las células T específicas para el VHB ya agotadas por la infección. Por otro lado, es importante mencionar también que el VHB puede integrar su ADN al genoma del hepatocito, lo que facilita la persistencia viral y dificulta la eliminación completa del virus.[22,24,32]

Como consecuencia de estos mecanismos de evasión, las infecciones por VHB y VHC se hacen crónicas, causando una inflamación hepática persistente, donde el sistema inmune intenta erradicar el virus mediante la lisis y muerte de hepatocitos infectados, conduciendo así al proceso fibrogénico.

Fibrogénesis por hepatitis virales: mecanismos celulares y moleculares

El hígado normal contiene un componente epitelial (hepatocitos), un revestimiento endotelial (células endoteliales sinusoidales hepáticas, que en el hígado se distinguen por la presencia de fenestras), macrófagos hepáticos (células de Kupffer), lipocitos, células perisinusoidales y CEHs.

Como se mencionó anteriormente, la fibrosis hepática se desencadena por la muerte e inflamación crónica de las células parenquimatosas que conduce la activación y diferenciación de las CEHs en miofibroblastos (MF) fibrogénicos que producen en grandes cantidades matriz extracelular (MEC) (**FIGURA 1**). Tanto durante la infección por VHB como por VHC, en la fase inicial las células hepáticas dañadas liberan radicales del oxígeno y mediadores inflamatorios que estimulan y activan a las células de Kupffer.[2,19,38] Al activarse, estos macrófagos sintetizan y liberan numerosos mediadores proinflamatorios y pro-fibrogénicos, siendo los más importantes el TGF-β1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), TNF-α, IL-1β, MCP1 y ROS.[39–41] De este modo, una mayor liberación de TGF-β1 estimula la producción de componentes de la matriz extracelular y TIMP-1, PDGF estimula la proliferación de miofibroblastos activados, IL-1β y TNF-α inducen un subsiguiente reclutamiento de células inflamatorias, perpetuando así, el estímulo pro-inflamatorio y pro-fibrogénico. Además, estos macrófagos presentan una alta expresión del óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS), produciendo niveles elevados de óxido nítrico, lo que amplifica más aún el estímulo pro-inflamatorio.[42,43] Asimismo, las células de Kupffer

y los macrófagos infiltrantes pueden también fagocitar directamente tanto al VHB como al VHC y en respuesta secretar citocinas como TNF-α, IL-1β, TGF-β1 y PDGF.

Estas citocinas luego inducirán estrés oxidativo, activarán a las CEHs y resultarán en una mayor muerte hepatocelular debido a la exacerbación inflamatoria al reclutar leucocitos circulantes como monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK y NKT los cuales generarán una retroalimentación positiva de la inflamación.[16,42,44–46] Además, las CEHs también pueden ser activadas por macrófagos por la vía del inflamosoma.[47,48] Este complejo citoplasmático multiproteíco detecta PAMPs de los VHB y VHC a través de receptores de tipo NOD (NLR)[49] y señaliza la secreción de IL-1β e IL-18 por medio de caspasa-1.[50]

Debido a que este proceso inflamatorio se hace crónico por la persistente infección viral, el estímulo constante sobre las CEHs las lleva a un cambio de fenotipo inactivo o quiescente hacia uno activado (**FIGURA 1**). De este modo, las CEHs se transforman en MF proliferativos, fibrogénicos y contráctiles.[44,51,52] Investigaciones recientes mediante la secuenciación de ARN de célula única (scRNAseq) han revelado una gran heterogeneidad en el origen de los MF y han identificado marcadores específicos para diversos subtipos de estas células.[44,53] De este modo, además de las CEHs, los MF fibrogénicos pueden derivar en menor medida de fibroblastos que residen en la médula ósea, que circulan en la sangre. También ha sido demostrado que las CEHs también pueden tener un origen a partir de hepatocitos y colangiocitos que se diferencian mediante la transición epitelio-mesénquima.[45,54] Ante el daño, los MF proliferan, migran al área lesionada y producen grandes cantidades de proteínas de la MEC (principalmente colágeno tipo I y III) y más factores y citocinas pro-fibrogénicas como TGF-β1 o PDGF.[16] El TGF-β1 es la principal citocina involucrada en la activación de las CEHs y la señal que da lugar a la transición epitelio-mesenquimal.[54,55] Además, la producción de TGF-β1 aumenta la síntesis de MEC e inhibe la degradación de la misma, acelerando así el desarrollo de fibrosis hepática.[56,57] El reemplazo de colágeno IV en el espacio de Disse por el colágeno fibrilar de tipo I y III, tras la activación de CEHs, es un evento importante que conduce a la capilarización de las sinusoides y resulta en la hipertensión portal[54].

Por lo expuesto, las CEHs junto con los macrófagos hepáticos desempeñan un papel crítico en el desarrollo de la fibrosis hepática[16,42,58] (**FIGURA 1**).

De este modo, debido a los múltiples mecanismos de evasión los VHB o VHC de la respuesta inmune, la respuesta inflamatoria crónica es fundamental para iniciar y perpetuar la activación de MF a través de la liberación de citocinas, quimioquinas, ROS y otros mediadores,[40,59] dando como resultado un ambiente pro-fibrogénico que afecta negativamente la hiperplasia o regeneración del parénquima hepático.[58,60] Además, se sabe que los MF producen inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz (TIMP) evitando que las metaloproteasas (MMP) degraden la MEC. En última instancia, la desregulación de la producción y degradación de la MEC provocada por estas citocinas da como resultado la fibrosis hepática (Mitaka et al., 1999) (**FIGURA 1**).[61]

Con la progresión continua hacia la cirrosis se hacen evidentes cambios estructurales y la pérdida de la funcionalidad vascular del hígado debido a la angiogénesis patológica dependiente o independiente de la hipoxia.[40] Particularmente, el aumento de la producción de colágeno tipo I, elastina y laminina terminan formando una membrana basal continua en el endotelio vascular que limita el espacio de Disse, cambiando finalmente la arquitectura del hígado.[62] Como conclusión de este proceso se producirá un aumento de la presión portal, lo cual tendrá como consecuencia a mediano plazo la aparición de las complicaciones características de un paciente con cirrosis descompensada, como ascitis, varices esofágicas, esplenomegalia y encefalopatía hepática.[51]

Reversión de la fibrosis hepática

Dependiendo de la etiología y su grado de avance, la fibrosis hepática se puede detener e incluso revertir si se retira el agente causal del daño. En particular, el avance de la fibrosis inducida por infecciones por VHB o VHC puede ser prevenida e incluso revertida, luego del tratamiento con terapias antivirales. Diferentes estudios en pacientes con VHB crónica tratados con antivirales han reportado disminución en la escala de fibrosis de al menos un punto. A modo de ejemplo, un estudio incluyó 348 pacientes tratados de manera continua con tenofovir durante al menos 5 años con supresión virológica estable, logrando una regresión de la fibrosis en 71% de los pacientes. A su vez,

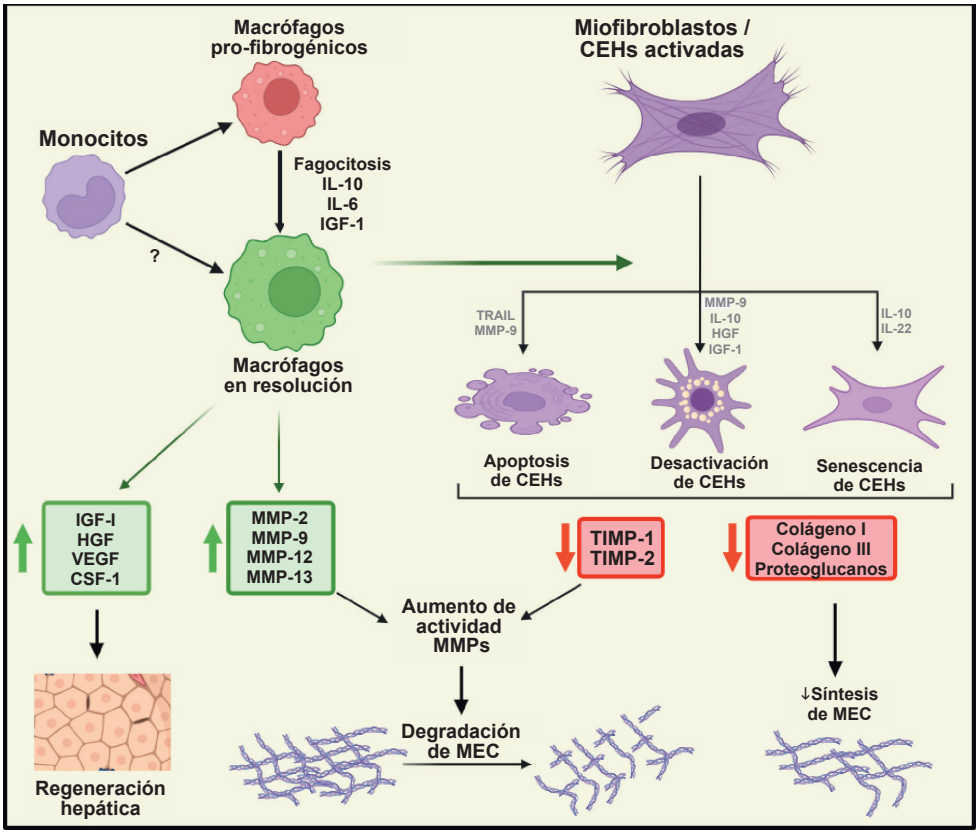


FIGURA 2. Mecanismos de reversión de la fibrosis hepática.

Una vez interrumpido el daño hepatocelular, los macrófagos pro-fibrogénico pueden cambiar de perfil funcional a macrófagos resolutivos al fagocitar células apoptóticas o por citocinas como IL-10 o IL-6. Los macrófagos resolutivos pueden inducir la regeneración hepática y la degradación de MEC secretando factores de crecimiento y metaloproteasas, respectivamente. Asimismo, los macrófagos resolutivos pueden inducir la apoptosis, desactivación y senescencia de los miofibroblastos/CEHs activadas. Como resultado, hay menor síntesis de MEC, como así también menor actividad de inhibidores de metaloproteasas (MMPs) y por ende mayor degradación de MEC.

96 pacientes presentaban cirrosis al momento de ingresar al estudio y 74% de estos pacientes logró revertir la cirrosis luego de 5 años de tratamiento. Estos datos sostienen que el mantener la supresión viral en pacientes con VHB puede asociarse con una regresión significativa de la fibrosis.[63]

En pacientes con VHC los estudios no han sido tan concluyentes en cuanto a evidenciar la regresión de la fibrosis una vez alcanzada la respuesta viral sostenida. Igualmente, se han reportado algunos resultados interesantes. Un estudio ha evaluado a 226 pacientes con cirrosis por VHC que presentaban hipertensión portal clínicamente significativa y que alcanzaron la respuesta viral sostenida con antivirales. A los 2 años de concluido el tratamiento, aproximadamente 60% de los pacientes persistían con hipertensión portal clínicamente significativa.[64] Si bien los mecanismos fibrogénicos por VHB y la VHC son similares, sus mecanismos de reversión de la fibrosis son disímiles y aún no del todo comprendidos, y la gran mayoría de la información que se tiene hasta el momento ha sido obtenida a partir de modelos experimentales que muchas veces son limitados para entender lo que pasa en los pacientes.

Es así como, a partir de numerosos estudios experimentales, actualmente sabemos que el proceso de reversión de la fibrosis hepática luego de interrumpido el daño hepatocelular puede ser llevado a cabo por diversos mecanismos involucrando a las células claves de la fibrogénesis, principalmente las CEHs y los macrófagos hepáticos ya sean infiltrantes o células de Kupffer. Asimismo, la recomposición de la MEC y la regeneración hepática son mecanismos claves para la recuperación funcional del hígado (**FIGURA 2**).

a. Células estrelladas hepáticas en la reversión de la fibrosis

Se han identificado al menos tres vías de respuestas de las CEHs durante la regresión de la fibrosis hepática; la reversión a un estado inactivado e incluso quiescente.[65–69] La apoptosis/autofagia[70] y la senescencia celular.[71] En la reversión o 'desactivación', las CEHs, hacen la transición a un estado más quiescente o inactivado, pero retienen la capacidad de reactivarse más rápidamente que las células verdaderamente quiescentes.[44,65] Entre las vías moleculares involucradas en este cambio funcional se ha identificado el factor de transcripción Tcf21, que al expresarse puede inducir un estado más quiescente de las CEHs.[72–74] Otros factores de transcripción que contribuyen a la quiescencia de las CEHs incluyen GATA 4/6, LhX2, RARβ, IRF 1/2, PPARγ, ETS 1/2, GR y NF1.[73] La sobre expresión de estas moléculas puede inducir la quiescencia de las CEHs, por lo que son considerados como posibles blancos terapéuticos. Se ha demostrado en modelos experimentales, por ejemplo, que la sobre-expresión de Tcf21 indujo un estado quiescente en CEHs.[72]

Por otro lado, las CEHs activadas son más propensas a sufrir apoptosis que adquirir un estado quiescente.[61] Este fenómeno indica que el número de CEHs activadas puede disminuir significativamente como producto de este proceso durante la resolución de la fibrosis. Varios mecanismos están implicados en la apoptosis de las células estrelladas hepáticas activadas: la activación de vías mediadas por receptores de muerte (FAS o TRAIL), la caspasa 3 y la caspasa 8, la sobre-expresión de proteínas pro-apoptóticas (p. ej., p53 y BAX), y la activación de las células NK y las células NKT asociadas al hígado.[44,75–77] También la apoptosis de las CEHs puede darse como resultado del balance de moléculas que regulan su supervivencia y apoptosis. Por ejemplo, durante la lesión hepática se libera TNF-α y TGF-β que promueven supervivencia o IGF-1 que puede inducir señales anti-apoptóticas en las CEHs.[70] También la MEC puede proveer señales de supervivencia. Diferentes estudios señalan que el fenotipo de las CEHs activadas está fuertemente influenciado por la composición de la matriz adyacente. Por ejemplo, la presencia de colágeno tipo I mantiene un fenotipo activado de las CEHs, como así también si pierden el contacto con esta MEC se induce su apoptosis.[67] Adicionalmente, proteínas reguladoras de la composición de la MEC están involucradas en la apoptosis de las CEHs. Se ha observado que la apoptosis de los MF hepáticos induce la activación de pro-MMP-2 mediante una mayor expresión de MT1-MMP.[78] Además, el inhibidor tisular de las metaloproteasas-1 (TIMP-1) podría desempeñar un papel crítico como regulador de la actividad proteolítica de la MMP-2, como así también actuar como un factor de supervivencia de las CEHs activadas.[15]

Además de la MEC, la interacción de las CEHs con componentes celulares como linfocitos T o células NK pueden limitar su proliferación e inducir su apoptosis.[79] Las células NK pueden inducir la muerte de CEHs a través de diversos pares de receptor/ligando, por ejemplo, de manera dependiente de NKG2D y TRAIL.[76,77] Se ha demostrado que las células NK de pacientes infectados con el VHC inducen de manera efectiva la apoptosis de las CEHs activadas mediante la vía de señalización TRAIL.[77] Asimismo, en la resolución de la fibrosis por VHB también se ha observado un rol importante de las células NK en la eliminación de CEHs mediante activación de TRAIL-R2.[80] Como veremos en la sección siguiente, los macrófagos hepáticos también pueden inducir la apoptosis de las CEHs.

La apoptosis también se asocia con la aparición de autofagosomas que requieren proteínas efectoras de autofagia. Este proceso catabólico que implica la degradación de componentes celulares a través de la vía lisosomal proporciona energía crítica para impulsar la activación de las CEHs. Se ha demostrado que la inhibición de la autofagia conduce a la apoptosis de las CEHs.[81–83]

Otro de los mecanismos clave en la regresión de la fibrosis hepática es la senescencia de las CEHs activadas. La senescencia celular es un proceso en el cual las células diploides normales cesan su división y reducen su capacidad proliferativa.[81] Se ha observado que citocinas como IL-10 o IL-22 son capaces de inducir la senescencia de las CEHs en modelos experimentales.[84,85]

b. Modulación del perfil funcional de los macrófagos hepáticos en la reversión de la fibrosis

Como se mencionó previamente, las células de Kupffer y los macrófagos reclutados de la sangre periférica y de la médula ósea cumplen una importante función tanto en la progresión como en la

resolución de la fibrosis hepática.[16] La persistencia de la injuria de células parenquimáticas y su consecuente muerte por necrosis o apoptosis, sumado a las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los componentes de la matriz extracelular, inducen la activación de células inflamatorias y en particular de las células de Kupffer y los macrófagos infiltrantes que, a su vez, amplifican la activación de las CEHs[42] (**FIGURA 2**). Sin embargo, los macrófagos se caracterizan por su gran plasticidad y dependiendo del microambiente en el que se encuentren, pueden diferenciarse funcionalmente en diferentes subtipos.[41,86] Los clásicamente activados M1 se caracterizan por un perfil pro-inflamatorio como el ya descrito y han sido involucrados en la progresión de la fibrosis hepática. Por otro lado, los macrófagos alternativamente activados M2 presentan un perfil antiinflamatorio e inmunosupresor y dependiendo del repertorio de citocinas y factores que expresen, pueden mediar procesos de reparación tisular, inmunidad humoral, defensa contra parásitos o promoción tumoral, entre otros.[86] Esta variedad de funciones, definidas por los diferentes repertorios de citocinas y receptores que expresen, permite subdividirlos en tres subclases adicionales: M2a, M2b y M2c.[86,87] Sin embargo, se ha sugerido que los macrófagos involucrados en la resolución de la fibrosis hepática, también llamados "macrófagos restaurativos", no podrían ser clasificados dentro de una de estas clases si se tiene en cuenta su perfil funcional y de expresión de citocinas y receptores.[16,41,88] En distintos modelos experimentales se ha comprobado que los macrófagos hepáticos secretan metaloproteasas (MMPs), como MMP2, MMP9, MMP12 y MMP13, que degradan MEC favoreciendo la resolución de la fibrosis y reduciendo el daño.[89–91] Asimismo, se ha demostrado que la administración sistémica de macrófagos maduros a ratones con fibrosis avanzada resultó en la inducción de la producción en el tejido hepático de MMP9 y MMP13, IL10 (que reduce la inflamación y activación de las CEHs) y de factores de crecimiento como IGF-I, VEGF y CSF-1 (que protegen de la injuria hepática).[92] Además, los macrófagos pueden inducir la apoptosis de las CEHs mediante la liberación de MMP9 y del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL).[42] Por otro lado, se ha reportado que las células de Kupffer también pueden proteger del daño hepático a través de mecanismos de autofagia.[93]

Si bien se encuentra estudiado el rol en la progresión y reversión de la fibrosis hepática, hasta el momento se desconoce el origen de los macrófagos restauradores en la fibrosis hepática.[42] En estudios recientes en un modelo murino de fibrosis hepática reversible se ha evaluado la expresión diferencial de Ly6C, un marcador de membrana característico de monocitos circulantes, para identificar la fuente de macrófagos restauradores implicados en la resolución de la fibrosis.[94] Se ha observado que en la fibrogénesis hepática los monocitos circulantes con alta expresión de Ly6C (Ly6Calto) y CCR2+ son reclutados tempranamente en entornos inflamatorios, se diferencian en macrófagos maduros y promueven la fibrogenesis, activando las CEHs y atrayendo más células inflamatorias;[60,95,96] por otra parte, los monocitos circulantes con baja expresión de Ly6C (Ly6Cbajo) infiltrarían mayormente el hígado durante la etapa de resolución de la fibrosis.[94,97,98] Esta población de macrófagos se caracteriza por el perfil de expresión Ly6CbajoCD11baltoF4/80 intermedio y por expresar altos niveles de MMPs y de factores de crecimiento como IGF-1 y HGF, y que son requeridos para la degradación de la MEC. Finalmente, el mismo estudio demostró resultados in vitro que sugieren que estos macrófagos derivarían de monocitos Ly6Calto.[42] En estudios posteriores se constató que este cambio fenotípico y funcional es inducido mediante vías activadas por la fagocitosis de células apoptóticas, la señalización de STAT-3/IL-10/IL-6 (99) y/o Nur77.[100]

Gran parte de los mecanismos descritos se desarrollan en modelos experimentales en ratones donde se describieron las poblaciones celulares involucradas, aunque la información en humanos era limitada. Inicialmente, se describió que los monocitos de sangre periférica CD14+ CD16+ son los que infiltran el hígado y amplifican el estímulo fibrogénico.[101,102] En los últimos años, mediante estudios de secuenciación de siguiente generación de células únicas y estudios in silico, se han logrado identificar estas poblaciones en mayor detalle.[103] Se ha descrito una subpoblación distinta de macrófagos asociados a la cicatriz (SAMac) positivos para TREM2, CD9 y MNDA, que se expanden en los hígados humanos fibróticos y están localizados espacialmente en áreas de cicatrización (llamadas nicho fibroso) donde promueven tanto la producción como la proliferación de colágeno en las CEHs.[104]

Igualmente, por estudios in silico se confirmó que estos SAMac humanos derivan del reclutamiento y diferenciación de monocitos circulantes y siguen siendo distintos de las células de Kupffer.[104] Finalmente, se estima que esta población es la que puede diferenciarse funcionalmente en macrófagos restaurativos y colaborar en la regresión de la fibrosis hepática en humanos.

c. Rol de la regeneración hepática y la remodelación de la MEC en regresión de la fibrosis

A diferencia de otros órganos como el riñón o el pulmón donde una injuria crónica puede culminar en pocos años en la falla orgánica, la capacidad única de regeneración del hígado puede explicar en parte por qué la progresión a los estadios finales y descompensación multiorgánica es mucho más extensa y pudiendo requerir décadas.[15] A medida que la fibrosis avanza, el hígado pierde progresivamente la capacidad de regeneración, lo que puede ser crítico en una incipiente descompensación. Esta relación mutuamente antagónica plantea el concepto de que la regeneración inhibe la fibrogénesis mediante degradación de la MEC y actividad anti-fibrótica; mientras que un hígado altamente fibroso pierde la capacidad de regenerarse. Este concepto fue demostrado en un modelo experimental de hepatectomía parcial sobre hígados fibróticos donde observan que la resección de 75% de la masa hepática resultó en una reducción del depósito y la síntesis de colágeno y MEC, como así también un aumento de la expresión y actividad de metaloproteasas al mismo tiempo que se observa una regeneración hepática activa.[105] Este mecanismo se puede explicar sobre la base de que hay una serie de señales que simultáneamente promueven la regeneración y suprimen la fibrosis hepática. Por ejemplo, HGF es un factor de crecimiento que al secretarse como respuesta a una injuria hepática promueve la proliferación de hepatocitos, pero al mismo tiempo puede suprimir la señalización de TGF-β1.[15,106] Algo similar ocurre si se fuerza la re-expresión del factor de crecimiento HNF4α en los hepatocitos, lo que induce la expresión de otros factores de crecimiento y restaura su funcionalidad.[107] Las distintas poblaciones de células no parenquimatosas (NPC) también participan activamente en este proceso. Las CEHs y fibroblastos portales, por ejemplo, expresan endocialina, una lectina tipo C que está sobre-expresada en la fibrosis. Sin embargo, se ha observado que ratones knock-out para endocialina desarrollan menos fibrosis y se induce aumento en la proliferación de hepatocitos en modelos experimentales de daño crónico y de resección quirúrgica respectivamente.[108] Las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) también responden de forma divergente en la fibrosis o regeneración hepática.[15,109] Dependiendo del contexto, las LSEC secretan moléculas angiocrinas que promueven la angiogénesis contribuyendo a estos dos procesos. De este modo, inmediatamente después de un daño agudo, estas células promueven la regeneración, mientras que, si el daño es crónico, contribuye en la fibrogénesis.[109] Esta transición pro-fibrótica del nicho vascular es el resultado de la expresión diferencial de los receptores del factor 1 derivado del estromal (SDF-1), CXCR7 y CXCR4 en las células endoteliales sinusoidales hepáticas.[110,111] Después del daño agudo, la sobreexpresión de CXCR7 en estas células actúa junto con CXCR4 para inducir el factor de transcripción Id1, desencadenando la liberación de factores angiocrinos pro-regenerativos y promoviendo la regeneración. Por el contrario, después de un daño crónico inducido, la señalización constitutiva de FGFR1 en las LSECs contrarresta la respuesta pro-regenerativa dependiente de CXCR7 y aumenta la expresión de CXCR4.[65,112,113] Esta predominancia de la expresión de CXCR4 sobre la de CXCR7 cambia la respuesta angiócrina de las LSECs, estimulando la proliferación de CEHs imponiendo un nicho vascular pro-fibrótico.[109] Por otro lado, como se describió anteriormente, los macrófagos hepáticos también están involucrados en el proceso de regeneración aportando factores de crecimiento y citocinas, confiriendo protección de la muerte celular de hepatocitos.[114,115]

Finalmente, es importante destacar también que la MEC influye significativamente en la capacidad regenerativa del hígado.[116,117] La MEC es dinámica y compleja, no solo en su localización dentro del hígado, sino también en su composición y cantidad. A medida que progresa la fibrosis, la matriz normal de baja densidad similar a la membrana basal es reemplazada por una matriz intersticial de alta densidad, compuesta por colágenos intersticiales, glicoproteínas y proteoglicanos, que se localiza típicamente en grandes bandas en el hígado, y ayuda a generar nódulos fibróticos.[118] De

este modo, la MEC puede influir aún más en la fibrosis al alterar el comportamiento y la función de todas las células, tanto parenquimáticas como no parenquimáticas del hígado.

Conclusiones

Las infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) siguen siendo un grave problema de salud mundial. El desarrollo de terapias antivirales puede permitir contener el daño hepático generado por estas infecciones virales y de este modo detener el proceso fibrogénico. Posteriormente, en algunos pacientes se ha visto que la fibrosis es capaz de revertir a través de diferentes vías. En particular, para que dicha reversión ocurra es necesaria tanto la desactivación, apoptosis o senescencia de las CEHs activadas como la modificación del perfil funcional de macrófagos hepáticos. Más aún, los macrófagos hepáticos que posean un fenotipo resolutivo a su vez van a actuar sobre las CEHs, potenciando la reversión de la fibrosis. Es importante resaltar que, el conocimiento cada vez más avanzado en las vías celulares y moleculares involucradas tanto en la inducción como la reversión de la fibrosis, permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Referencias

1. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;8(4):332–42.
2. Giannelli G, Antonaci S. Immunological and molecular aspects of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. Histol Histopathol. 2005 Jul;20(3):939–44.
3. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. WIREs Mech Dis. 2021 Jan;13(1):e1499.
4. Cao L, Quan X-B, Zeng W-J, Yang X-O, Wang M-J. Mechanism of hepatocyte apoptosis. J Cell Death. 2016 Dec 29;9:19–29.
5. Jahan S, Ashfaq UA, Khaliq S, Samreen B, Afzal N. Dual behavior of HCV Core gene in regulation of apoptosis is important in progression of HCC. Infect Genet Evol. 2012 Mar;12(2):236–9.
6. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. Hepatology. 2004 Feb;39(2):273–8.
7. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Jul 23;17(7):395–417.
8. Pei Y, Xing D, Gao X, Liu L, Chen T. Real-time monitoring full length bid interacting with Bax during TNF-alpha-induced apoptosis. Apoptosis. 2007 Sep;12(9):1681–90.
9. Kyun-Hwan K, Baik L S. Pro-apoptotic function of HBV X protein is mediated by interaction with c-FLIP and enhancement of death-inducing signal. EMBO J. 2003 May 1;22(9):2104–16.
10. Yang Y, Zheng L, Lv G, Jin X, Sheng J. Hepatocytes treated with HBV X protein as cytotoxic effectors kill primary hepatocytes by TNF-alpha-related apoptosis-induced ligand-mediated mechanism. Intervirology. 2007 Jul 26;50(5):323–7.
11. Ajoolabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, Kroemer G, Kaufman RJ, Malhi H, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases. Hepatology. 2023 Feb 1;77(2):619–39.
12. Schwer B, Ren S, Pietschmann T, Kartenbeck J, Kaehlcke K, Bartenschlager R, et al. Targeting of hepatitis C virus core protein to mitochondria through a novel C-terminal localization motif. J Virol. 2004 Aug;78(15):7958–68.
13. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. Gastroenterology. 2002 Feb;122(2):366–75.
14. Chou A-H, Tsai H-F, Wu Y-Y, Hu C-Y, Hwang L-H, Hsu P-I, et al. Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway. J Immunol. 2005 Feb 15;174(4):2160–6.
15. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: From bench to bedside. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1502-1520.e1.
16. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. Gut. 2015 May;64(5):830–41.
17. Lin J, Wu J-F, Zhang Q, Zhang H-W, Cao G-W. Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic options. World J Gastroenterol. 2014 Jun 7;20(21):6457–69.
18. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):514–26.
19. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol. 2022 Jan;22(1):19–32.
20. Shin E-C, Sung PS, Park S-H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. Nat Rev Immunol. 2016 Aug;16(8):509–23.
21. Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 7;4(1):18036.
22. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S14-25.
23. Strunz B, Hengst J, Deterding K, Manns MP, Cornberg M, Ljunggren H-G, et al. Chronic hepatitis C virus infection irreversibly impacts human natural killer cell repertoire diversity. Nat Commun [Internet]. 2018 Jun 11;9(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-04685-9
24. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol. 2016 Apr;64(1 Suppl):S71–83.
25. Farci P, Diaz G, Chen Z, Govindarajan S, Tice A, Agulto L, et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 11;107(19):8766–71.
26. Pestka JM, Zeisel MB, Bläser E, Schürmann P, Bartosch B, Cosset F-L, et al. Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Apr 3;104(14):6025–30.
27. Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. Gut. 2012 Aug;61(8):1226–34.
28. Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, et al. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. J Exp Med. 2000 Apr 17;191(8):1269–80.
29. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghrayeb J, Reimann KA, Purcell RH. CD8 (+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol. 2003;77:68–76.
30. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. Immunity. 1996 Jan;4(1):25–36.
31. Xu C, Chen J, Chen X. Host innate immunity against hepatitis viruses and viral immune evasion. Front Microbiol. 2021 Nov 3;12:740464.
32. Ortega-Prieto AM, Dorner M. Immune evasion strategies during chronic hepatitis B and C virus infection. Vaccines (Basel). 2017 Sep 1;5(3):24.
33. Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. J Hepatol. 2014 Dec;61(6):1212–9.

34. Kurktschiev PD, Raziorrouh B, Schraut W, Backmund M, Wächtler M, Wendtner C-M, et al. Dysfunctional CD8+ T cells in hepatitis B and C are characterized by a lack of antigen-specific T-bet induction. J Exp Med. 2014 Sep 22;211(10):2047–59.
35. Peppa D, Gill US, Reynolds G, Easom N, Pallett LJ, Schurich A. Upregulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cellmediated deletion. J Exp Med. 2013;210:99–114.
36. Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nat Rev Immunol. 2005 Aug;5(8):641–54.
37. Richer MJ, Nolz JC, Harty JT. Pathogen-specific inflammatory milieux tune the antigen sensitivity of CD8(+) T cells by enhancing T cell receptor signaling. Immunity. 2013 Jan 24;38(1):140–52.
38. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. Cell Death Differ. 2003 Mar 25;10(1):S59–67.
39. Elpek GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7260–76.
40. Novo E, Cannito S, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. Arch Biochem Biophys. 2014 Apr 15;548:20–37.
41. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. J Hepatol. 2014 May;60(5):1090–6.
42. Ramachandran P, Iredale JP. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution. J Hepatol. 2012 Jun;56(6):1417–9.
43. Papachristoforou E, Ramachandran P. Macrophages as key regulators of liver health and disease. Int Rev Cell Mol Biol. 2022 May 9;368:143–212.
44. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar;18(3):151–66.
45. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;14(7):397–411.
46. Weiskirchen R. Targeting copper to combat macrophage-driven inflammation: a potential advanced therapeutic strategy. Signal Transduct Target Ther. 2023 Sep 11;8(1):339.
47. Shrivastava S, Mukherjee A, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus induces interleukin-1β (IL-1β)/IL-18 in circulatory and resident liver macrophages. J Virol. 2013 Nov;87(22):12284–90.
48. Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DTY, Doehle B, Papic N, et al. IL-1β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. PLoS Pathog. 2013 Apr 25;9(4):e1003330.
49. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. Cell. 2010 Mar 19;140(6):821–32.
50. van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LAB. Inflammasome activation and IL-1β and IL-18 processing during infection. Trends Immunol. 2011 Mar;32(3):110–6.
51. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1359–76.
52. Kim HY, Sakane S, Eguileor A, Carvalho Gontijo Weber R, Lee W, Liu X, et al. The origin and fate of liver myofibroblasts. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep 22;17(1):93–106.
53. Lin W, Wu G, Li S, Weinberg EM, Kumthip K, Peng LF, et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NFkappaB. J Biol Chem. 2011 Jan 28;286(4):2665–74.
54. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev. 2017 Nov;121:27–42.
55. Roderburg C, Cardenas DV, Hellerbrand C, Zimmermann H, Tacke F, Trautwein C, et al. 601 miR-133a MEDIATES TGF-b-DEPENDENT DE-REPRESSION OF COLLAGEN-SYNTHESIS IN HEPATIC STELLATE CELLS DURING LIVER FIBROSIS. J Hepatol. 2013 Apr;58:S245–6.
56. Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2017 Nov;121:3–8.
57. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. J Clin Invest. 2017 Jan 3;127(1):55–64.
58. Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. Hepatology. 2015 Mar;61(3):1066–79.
59. Parola M, Pinzani M. Pathophysiology of organ and tissue fibrosis. Mol Aspects Med. 2019 Feb;65:1.
60. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol. 2014 Mar;14(3):181–94.
61. Gaça MDA, Kirella K, Iredale JP, Issa R, Benyon RC. Extracellular matrix regulates hepatic stellate cell phenotype and survival. J Hepatol. 2000;32:83.
62. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annu Rev Pathol. 2011;6(1):425–56.
63. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013 Feb 9;381(9865):468–75.
64. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, LLop E, Martinez J, Fortea JI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1415–24.
65. Troeger JS, Mederacke I, Gwak G-Y, Dapito DH, Mu X, Hsu CC, et al. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):1073-83.e22.
66. Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(24):9448–53.
67. Gaca M, Georges P, Janmey P, Wells R. 1281 Matrix compliance determines hepatic stellate cell phenotype. Hepatology. 2003;38:776–7.
68. Olsen AL, Bloomer SA, Chan EP, Gaça MDA, Georges PC, Sackey B, et al. Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011 Jul;301(1):G110-8.
69. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. Hepatology. 2008 Sep;48(3):920–30.
70. Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. Semin Liver Dis. 2001 Aug;21(3):427–36.
71. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. Cell. 2008 Aug 22;134(4):657–67.
72. Nakano Y, Kamiya A, Sumiyoshi H, Tsuruya K, Kagawa T, Inagaki Y. A deactivation factor of fibrogenic hepatic stellate cells induces regression of liver fibrosis in mice. Hepatology. 2020 Apr;71(4):1437–52.
73. Wang S, Friedman SL. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):210–1.
74. Liu X, Xu J, Rosenthal S, Zhang L-J, McCubbin R, Meshgin N, et al. Identification of lineage-specific transcription factors that prevent activation of hepatic stellate cells and promote fibrosis resolution. Gastroenterology. 2020 May;158(6):1728-1744.e14.
75. Gao B, Radaeva S, Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. J Leukoc Biol. 2009 Sep;86(3):513–28.
76. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. Gastroenterology. Elsevier BV; 2006 Feb;130(2):435–52.
77. Glässner A, Eisenhardt M, Krämer B, Körner C, Coenen M, Sauerbruch T, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. Lab Invest. 2012 Jul;92(7):967–77.
78. Preaux A. Apoptosis of human hepatic myofibroblasts promotes activation of matrix metalloproteinase-2. Hepatology. 2002 Sep;36(3):615–22.
79. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Feb;13(2):88–110.
80. Singh HD, Otano I, Rombouts K, Singh KP, Peppa D, Gill US, et al. TRAIL regulatory receptors constrain human hepatic stellate cell apoptosis. Sci Rep [Internet]. 2017 Jul 17;7(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05845-5
81. Thoen LFR, Guimarães ELM, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. J Hepatol. 2011 Dec;55(6):1353–60.
82. Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. Autophagy. 2012 May 1;8(5):849–50.
83. Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. Gastroenterology. 2012 Apr;142(4):938–46.

84. Huang Y-H, Chen M-H, Guo Q-L, Chen Z-X, Chen Q-D, Wang X-Z. Interleukin-10 induces senescence of activated hepatic stellate cells via STAT3-p53 pathway to attenuate liver fibrosis. Cell Signal. 2020 Feb;66(109445):109445.
85. Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang F-S, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. Hepatology. 2012 Sep;56(3):1150–9.
86. Foey AD. Macrophages — Masters of Immune Activation, Suppression and Deviation. 2014. (Immune Response Activation).
87. Leopold Wager CM, Wormley FL Jr. Classical versus alternative macrophage activation: the Ying and the Yang in host defense against pulmonary fungal infections. Mucosal Immunol. 2014 Sep;7(5):1023–35.
88. Wen Y, Lambrecht J, Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. Cell Mol Immunol. 2021 Jan;18(1):45–56.
89. Barnes MA, McMullen MR, Roychowdhury S, Madhun NZ, Niese K, Olman MA, et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for recruitment of scar-associated macrophages during liver fibrosis. J Leukoc Biol. 2015 Jan;97(1):161–9.
90. Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, Constandinou CM, Benyon RC, Duffield JS, et al. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. J Immunol. 2007;178(8):5288–95.
91. Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, et al. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. Hepatology. 2012 Jun;55(6):1965–75.
92. Thomas JA, Pope C, Wojtacha D, Robson AJ, Gordon-Walker TT, Hartland S, et al. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function. Hepatology. 2011 Jun;53(6):2003–15.
93. Lodder J, Denaës T, Chobert M-N, Wan J, El-Benna J, Pawlotsky J-M, et al. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. Autophagy. 2015;00–00.
94. Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(46):E3186-95.
95. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. Hepatology. 2009 Jul;50(1):261–74.
96. Scott CL, Zheng F, De Baetselier P, Martens L, Saeys Y, De Prijck S, et al. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. Nat Commun. 2016 Jan 27;7(1):10321.
97. Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Eshima K, Kojo K, Okizaki S-I, et al. VEGFR1-positive macrophages facilitate liver repair and sinusoidal reconstruction after hepatic ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2014 Aug 27;9(8):e105533.
98. Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, et al. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. Gastroenterology. 2014 May;146(5):1339-50.e1.
99. Campana L, Starkey Lewis PJ, Pellicoro A, Aucott RL, Man J, O'Duibhir E, et al. The STAT3-IL-10-IL-6 pathway is a novel regulator of macrophage efferocytosis and phenotypic conversion in sterile liver injury. J Immunol. 2018 Feb 1;200(3):1169–87.
100. Hu M, Wang Y, Liu Z, Yu Z, Guan K, Liu M, et al. Hepatic macrophages act as a central hub for relaxin-mediated alleviation of liver fibrosis. Nat Nanotechnol. 2021 Apr;16(4):466–77.
101. Liaskou E, Zimmermann HW, Li K-K, Oo YH, Suresh S, Stamataki Z, et al. Monocyte subsets in human liver disease show distinct phenotypic and functional characteristics. Hepatology. 2013 Jan;57(1):385–98.
102. Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, Gassler N, Hellerbrand C, Zernecke A, et al. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. PLoS One. 2010 Jun 10;5(6):e11049.
103. Ramachandran P, Matchett KP, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Henderson NC. Single-cell technologies in hepatology: new insights into liver biology and disease pathogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug;17(8):457–72.
104. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. Nature. 2019 Nov;575(7783):512–8.
105. Suárez-Cuenca JA, Chagoya de Sánchez V, Aranda-Fraustro A, Sánchez-Sevilla L, Martínez-Pérez L, Hernández-Muñoz R. Partial hepatectomy-induced regeneration accelerates reversion of liver fibrosis involving participation of hepatic stellate cells. Exp Biol Med (Maywood). 2008 Jul;233(7):827–39.
106. Mou S, Wang Q, Shi B, Gu L, Ni Z. Hepatocyte growth factor suppresses transforming growth factor-beta-1 and type III collagen in human primary renal fibroblasts. Kaohsiung J Med Sci. 2009 Nov;25(11):577–87.
107. Nishikawa T, Bell A, Brooks JM, Setoyama K, Melis M, Han B, et al. Resetting the transcription factor network reverses terminal chronic hepatic failure. J Clin Invest. 2015 Apr;125(4):1533–44.
108. Mogler C, Wieland M, König C, Hu J, Runge A, Korn C, et al. Hepatic stellate cell-expressed endosialin balances fibrogenesis and hepatocyte proliferation during liver damage. EMBO Mol Med. 2015 Mar;7(3):332–8.
109. Ding B-S, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. Nature. 2014 Jan 2;505(7481):97–102.
110. Ding B-S, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. Nature. 2010 Nov 11;468(7321):310–5.
111. Ding B-S, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. Cell. 2011 Oct 28;147(3):539–53.
112. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. Dev Cell. 2011 Aug 16;21(2):193–215.
113. Böhm F, Speicher T, Hellerbrand C, Dickson C, Partanen JM, Ornitz DM, et al. FGF receptors 1 and 2 control chemically induced injury and compound detoxification in regenerating livers of mice. Gastroenterology. 2010 Oct;139(4):1385–96.
114. van der Heide D, Weiskirchen R, Bansal R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases. Front Immunol. 2019 Dec 3;10:2852.
115. Bai L, Liu X, Zheng Q, Kong M, Zhang X, Hu R, et al. M2-like macrophages in the fibrotic liver protect mice against lethal insults through conferring apoptosis resistance to hepatocytes. Sci Rep. 2017 Sep 5;7(1):10518.
116. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. FASEB J. 1995 Nov;9(14):1401–10.
117. Bae SH, Oh SH, Yoon SK, Park JA, Kim GD, Hur W, et al. Proliferation of hepatic oval cells via cyclooxygenase-2 and extracellular matrix protein signaling during liver regeneration following 2-AAF/partial hepatectomy in rats. Gut Liver. 2011 Sep;5(3):367–76.
118. Villesen IF, Daniels SJ, Leeming DJ, Karsdal MA, Nielsen MJ. Review article: the signalling and functional role of the extracellular matrix in the development of liver fibrosis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):85–97.

Fibrosis Hepática en Enfermedades Hepáticas Autoinmunes: Patogenia, Evaluaciones no Invasivas y Tratamientos Potenciales

Autores:
Ellina Lytvyak, MD., PhD., DABOM., FRCPC.*, Yu Jun Wong, MD.**,
Devika Shreekumar, Licenciada en Ciencias.**, Aldo J. Montano-Loza, MD., PhD., FAASLD., FACG.**

*Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canada.
**Division of Gastroenterology & Liver Unit, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.

Resumen

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (AILD, *autoimmune liver diseases*), incluida la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), pueden provocar fibrosis hepática progresiva, desarrollo de cirrosis, descompensación, carcinoma hepatocelular (CHC) y Necesidad de trasplante de hígado (TH). El tratamiento actual de las AILD debe incorporar métodos no invasivos para evaluar los cambios en la fibrosis hepática y considerar posibles intervenciones destinadas a controlar la progresión de la enfermedad, la interrupción y, potencialmente, la reversión de la fibrosis hepática. Varias pruebas de laboratorio pueden ayudar a distinguir a los pacientes con cirrosis de los que no lo son, pero no está clara su utilidad para discriminar cambios en diferentes estadios histológicos de la fibrosis. Un cambio actual hacia métodos radiológicos no invasivos, como la elastografía transitoria controlada por vibración, la elastografía de ondas de corte, la formación de imágenes por impulso de fuerza de radiación acústica y la elastografía por resonancia magnética, abre vías prometedoras para su amplia aplicación; sin embargo, su rendimiento puede verse comprometido por inflamación hepática, ascitis, obstrucción biliar u obesidad concomitante. Se ha demostrado que la prednisona y los inmunomoduladores hacen retroceder la fibrosis y revierten la cirrosis en pacientes con HAI. En la CBP, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC), ácido obeticólico (AOC) o fibratos conduce a la mejora o estabilización de la etapa de fibrosis. Existe una necesidad urgente de un tratamiento médico eficaz en la CEP y la evidencia disponible sobre el tratamiento antifibrótico es particularmente limitada. Este capítulo tiene como objetivo discutir los mecanismos de la fibrogénesis hepática, los métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática y las posibles intervenciones antifibróticas en las AILD. Las intervenciones antifibróticas prometedoras en las AILD abar-

can agentes farmacológicos convencionales, así como posibles nuevos tratamientos, como fibratos, anticuerpos monoclonales y agentes específicos de sitio y orgánulos, incluidos inhibidores de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, el factor de crecimiento transformante beta, óxido nítrico sintasa inducible, lisil oxidasas, receptores de quimiocinas C-C tipos 2 y 5 y modulación del microbioma intestinal.

Palabras clave: enfermedades hepáticas autoinmunes, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fibrosis hepática, patogénesis, evaluación no invasiva, tratamiento.

Introducción

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (AILD, *autoimmune liver diseases*) son afecciones inmunomediadas que pueden presentarse como inflamación y daño hepatocelular agudo o crónico en el caso de la hepatitis autoinmune (HAI), y destrucción inflamatoria crónica y estenosis de los conductos biliares con colestasis en el caso de la colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP).[1-3]

La historia natural de las AILD se caracteriza por fibrosis hepática progresiva y, en algunos casos, desarrollo de cirrosis, secundaria a la gravedad y duración de la actividad inflamatoria y al daño colestásico.[4-6] En la HAI, la progresión a cirrosis está influenciada en gran medida por el éxito del tratamiento inmunosupresor y el logro de una respuesta completa al tratamiento. La cirrosis puede desarrollarse hasta en 40% de los pacientes con HAI tratados, la incidencia de cirrosis histológicamente comprobada es aproximadamente 3% por año y aumenta más de 3 veces el riesgo de muerte relacionada con el hígado y la necesidad de TH.[7,8] La CBP suele ser una enfermedad de progresión lenta y la cirrosis puede desarrollarse décadas después del inicio de la enfermedad, aunque las tasas varían según los estudios.[9] En ausencia de tratamiento, el tiempo medio para desarrollar fibrosis hepática extensa puede ser tan corto como dos años, y aproximadamente 50% de las personas con CBP progresarán a cirrosis histológicamente comprobada en cuatro a seis años desde el momento del diagnóstico.[10,11] En la CEP, más de 90% de los pacientes desarrollan fibrosis durante 5 años de observación, y la mediana de supervivencia hasta el TH o la muerte relacionada con el hígado oscila entre 9.6 y 21.0 años.[12,13]

Los principales factores asociados con la fibrosis incluyen la actividad inflamatoria, citocinas proinflamatorias, quimiocinas profibróticas, apoptosis de las células hepáticas, estrés oxidativo y nitrosativo, composición y diversidad del microbioma intestinal, en una interacción compleja con aspectos ambientales.[14-18] Estos factores tienen el potencial de mantener y ampliar la lesión hepática y eventualmente culminar en un desequilibrio entre la acumulación y la degradación de la matriz extracelular (MEC), lo que conduce a una fibrosis progresiva. Estas vías constituyen objetivos clave para la intervención antifibrótica.

La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática ha sido un área activa de investigación debido a las limitaciones de la biopsia hepática debido a su invasividad, error de muestreo, posibles complicaciones y variación entre observadores. Las herramientas de evaluación no invasivas para la fibrosis hepática incluyen biomarcadores sanguíneos y puntuaciones agregadas de biomarcadores, elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE, *vibration-controlled transient elastography*), elastografía de ondas de corte (SWE, *shear wave elastography*), imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI, *acoustic radiation force impulse imaging*) y elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance imaging elastography*).

El objetivo general del tratamiento de las AILD es suprimir el daño inflamatorio y colestásico para prevenir la progresión de la fibrosis y el desarrollo

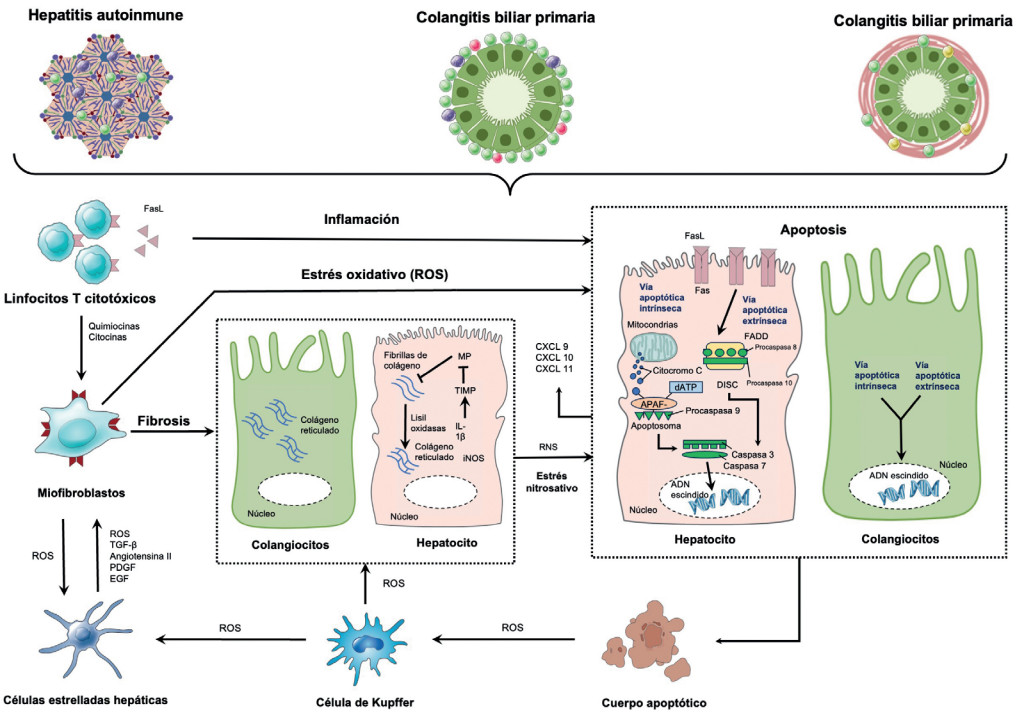


FIGURA 1. Mecanismos de fibrosis hepática asociados con inflamación hepática, estrés oxidativo, estrés nitrosativo y apoptosis en AILD.

de cirrosis y sus complicaciones. La fibrosis hepática puede mejorar con el tratamiento con corticosteroides e inmunomoduladores en la HAI, y ácido ursodesoxicólico (UDCA, *ursodeoxycholic acid*), ácido obeticólico (AOC) y fibratos en la CBP, mientras que la evidencia disponible para el tratamiento antifibrótico en la CEP es escasa. Ahora están surgiendo nuevos agentes antifibróticos para prevenir y revertir la fibrosis hepática que prometen bloquear las vías fisiopatológicas establecidas y ampliar las opciones de tratamiento para las AILD.[6,19-21]

En este capítulo, analizamos los mecanismos de la fibrosis en las AILD, las evaluaciones radiológicas y de laboratorio no invasivas de la fibrosis hepática, junto con sus desafíos clínicos y las posibles intervenciones antifibróticas que podrían usarse en las AILD. **FIGURA 1** .

Patogenia de la fibrosis hepática en las AILD

Actividad inflamatoria

La actividad inflamatoria tiene un papel principal en el desencadenamiento y promoción de la fibrosis hepática. Los linfocitos T auxiliares CD4+ se sensibilizan a los autoantígenos y se separan según las vías de las citocinas en linfocitos T citotóxicos CD8+ y linfocitos B que se infiltran en el hígado y que posteriormente se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos[22]. La respuesta inmune puede desencadenar la apoptosis de las células hepáticas, involucrando vías extrínsecas (mediadas por receptores) e intrínsecas (mediadas por mitocondriales).[21]

El estado inflamatorio se regula mediante la activación de receptores tipo toll (TLRs, *toll-like receptors*).[18,23,24] Las células estrelladas del hígado, los principales efectores de la fibrosis hepática, expresan TLR4 y su activación promueve quimiocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión en los sitios de daño tisular.[23] Además, la señalización de TLR4 estimula la actividad del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β, *transforming growth factor-beta*), que promueve actividades profibróticas en las células estrelladas hepáticas (HSCs, *hepatic stellate cells*) y miofibroblastos, y aumenta el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumour necrosis factor-alpha*), la inter-

leucina. (IL)-1β y los ligandos de quimiocinas C-C (CCL2 y CCL20).[18,23,25]

Un círculo de respuesta inflamatoria y un desequilibrio entre las respuestas pro y antiinflamatorias magnifica el daño a las células del hígado, promoviendo la apoptosis celular y produciendo cuerpos apoptóticos.[16] De manera similar, los cuerpos apoptóticos promueven la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), estimulan la apoptosis, funcionan como neoantígenos que mantienen la respuesta inmune adaptativa y estimulan la fibrogénesis.[15,26]

Citocinas

Las citocinas son secretadas principalmente por células inmunitarias y pueden modular las respuestas inmunitarias e inflamatorias. En las AILD, las citoquinas proinflamatorias que parecen tener un papel importante son IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferón gamma (IFN-γ) y TNF-α.[27] IL-6, IL-23 y TGF-β activan los linfocitos T auxiliares (Th0) en linfocitos Th17, y las células Th17 secretan IL-17A, IL-17F, TNF-α e IL-1 que también promueven un estado inflamatorio.[22] Las citocinas proinflamatorias están equilibradas por las citocinas antiinflamatorias, incluidas IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF-β27. TGF-β es una citocina profibrótica importante que activa los subtipos de miofibroblastos Smad1 a Smad8 mediante la fosforilación carboxi-terminal, promoviendo la fibrosis hepática.[28,29]

Quimiocinas

Las células hepáticas dañadas pueden liberar quimiocinas inducidas por IFN-γ. Las quimiocinas implicadas en la fibrogénesis son los receptores de quimiocinas C-C tipo 2 (CCR2) y tipo 5 (CCR5), y los ligandos de quimiocinas C-X-C (CXCL9, CXCL10 y CXCL11).[16,30] Estas quimiocinas tienen el potencial de atraer células inmunes e inflamatorias a las áreas de daño del tejido hepático, lo que promueve la apoptosis de las células hepáticas y la fibrosis. En la HAI, estas quimiocinas aumentan y se correlacionan con la gravedad y la progresión de la fibrosis.[22,30] CXCL9 y CXCL10 también aumentan en la CBP, lo que sugiere un papel importante en la atracción de células Th1 que contribuyen a la lesión hepática.[31] Más recientemente, se está explorando la importancia clínica de otras quimiocinas, como CCL4, CXCL12 y CXCL16, y su papel en la fibrogénesis y la resolución de la fibrosis.[32]

Apoptosis

La apoptosis constituye la principal vía de muerte de las células hepáticas en las AILD, y la producción de cuerpos apoptóticos promueve la fibrosis hepática.[15,21,26,33,34] En las AILD, los linfocitos T citotóxicos CD8+ pueden estimular los receptores Fas y las caspasas 8 y 10, que activan las caspasas 3 y 7, que luego pueden cortar el ADN cromosómico y provocar la muerte celular. Las células estrelladas hepáticas inactivadas se activan al ingerir los cuerpos apoptóticos de las células hepáticas moribundas y pasan a miofibroblastos a través del TGF-β1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial (EGF) y la angiotensina II.[21,34-36] Estos miofibroblastos producen fibrillas de colágeno que están entrecruzadas por enzimas lisil oxidasa tipo-2 (LOXL2), que tienen funciones importantes en la MEC mediante la desaminación oxidativa de los grupos ε-amino de los residuos de lisina e hidroxilisina en proteínas sustrato, como el colágeno y la elastina.

Estrés oxidativo y nitrosativo

El estrés oxidativo se define como una alteración del equilibrio oxidante/antioxidante a favor del primero que puede provocar daño tisular. El estrés oxidativo juega un papel importante en la promoción de la fibrogénesis en las AILD.[14,37-41] Cuando las HSCs y las células de Kupffer se activan, pueden producir especies reactivas de oxígeno (ERO) que dañan los lípidos, las proteínas y el ADN. Además, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasas (NOX) son una fuente importante de ERO, especialmente la isoforma NOX4, que se ha relacionado con el estrés oxidativo, la activación de las HSCs y la fibrosis.[42] Potenciales fármacos que interrumpan la producción de ERO, ya sea mediante inhibidores enzimáticos, activación de genes antioxidantes, agentes antiinflamatorios o aumenten su eliminación, podrían ayudar a detener o incluso revertir la fibrosis hepática.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal y su biodiversidad parecen desempeñar un papel esencial en la patogénesis de la AILD.[43] Las bacterias que se trasladaron desde el intestino podrían estimular el TLR4, un activador

clave de la respuesta inmune innata, y la microbiota intestinal podría contribuir a mantener la inflamación del tejido y la extensión de la MEC.[44-46] La relación entre el hígado y el intestino suele ser bidireccional y, a medida que avanza la enfermedad hepática, puede producirse disbiosis, lo que a su vez deteriora la barrera intestinal e incrementa la permeabilidad con el aumento de la translocación de bacterias y sus endotoxinas al hígado, fomentando la inflamación y la fibrosis.[47]

En HAI, en comparación con controles sanos, los estudios mostraron una reducción en la biodiversidad del microbioma intestinal junto con la transformación de la microbiota de anaeróbica a aeróbica.[43,48-51] Esas alteraciones del contenido luminal, tanto a nivel compositivo como funcional, conducen al desequilibrio de las células T reguladoras, la activación de las células T asesinas naturales (NKT, *natural killer T-cell*), la disminución de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y de los ácidos biliares secundarios, que posteriormente da como resultado un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, la degradación de la homeostasis inmune luminal, el aumento de la lesión inflamatoria y la progresión de la fibrosis en la HAI.[52] En la CBP, se observó una mayor abundancia relativa del género Weissella en la fibrosis avanzada y se asoció con una disminución de la riqueza microbiana general y un aumento de acetato fecal y AGCC.[53,54] Si bien no se encontró que ningún género de microbiota intestinal estuviera asociado con la fibrosis en la CEP, algunos estudios demostraron una disminución de la riqueza de la microbiota y una representación excesiva de los géneros: *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y *Veillonella*.[55,56]

Acumulación y degradación de la MEC

La fibrosis hepática per se es el proceso de acumulación excesiva y progresiva de proteínas de la MEC, incluido el colágeno I, III y IV, fibronectina, undulina, elastina, laminina, ácido hialurónico (AH), proteoglicanos, inhibidor tisular de la metaloproteinasa tipo 1 (TIMP- 1), metaloproteinasa de matriz (MMP), formación de colágeno tipo III y V (PRO-C3, PRO-C5), degradación de colágeno tipo III y IV (C3M, C4M), biglicano (BGM), vimentina citrulinada (VICM) y YKL (tipo quitinasa-3)-40 acompañado de una degradación enzimática reducida de la MEC hepática.[57] El depósito de proteínas es una respuesta reparadora a una lesión tisular reiterada y, en general, la fibrosis hepática representa la quintaesencia de la lesión hepática, lo que refleja la gravedad y la duración del daño necroinflamatorio y colestásico a los hepatocitos y los conductos biliares en las AILD.[4-6,21] La MEC puede remodelarse seguida de la restauración de la estructura y función del hígado o degradarse aún más, lo que eventualmente conduce a cirrosis, la formación de nódulos regenerativos que luego se encapsulan en tabiques fibróticos acompañados de importantes cambios angioarquitectónicos del parénquima hepático.

Trastornos intrahepáticos y extrahepáticos concurrentes y su posible impacto en la fibrogénesis hepática

En una gran cohorte internacional multicéntrica de más de 600 pacientes con HAI, la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis no difirieron entre grupos de pacientes con HAI con y sin esteatosis hepática.[58] En la misma cohorte, los pacientes con HAI desarrollaron cirrosis con el doble de frecuencia durante el seguimiento si tenían diabetes tipo 2 y casi 2.5 veces más si tenían dislipidemia.[58]

Paralelamente a estos hallazgos, no se demostró que la esteatosis hepática metabólica (MASLD, antes *metabolic-associated steatotic liver disease*) estuviera asociada con el desarrollo de cirrosis en una gran cohorte de HAI del oeste de Canadá.[59] También se encontró que la enfermedad inflamatoria intestinal en la HAI no es un predictor de progresión a cirrosis.[60] Se obtuvieron resultados similares al estudiar el impacto de MASLD en una gran cohorte de pacientes con CBP del oeste de Canadá, lo que demuestra que no hay asociación entre MASLD y el desarrollo de cirrosis.[61]

Estilo de vida, factores dietéticos y ambientales que contribuyen a la fibrogénesis hepática.

Varios factores relacionados con el estilo de vida, la dieta y el medio ambiente, así como las deficiencias de vitaminas y microelementos desempeñan un papel en la fibrogénesis hepática. El tabaquismo podría inducir una progresión acelerada de la fibrosis hepática. Se demostró que un antecedente de tabaquismo ≥10 paquetes-año era un predictor significativo de fibrosis hepática avanzada en la CBP, incluso cuando se consideraron cofundado-

res la edad, el sexo y el antecedente de consumo significativo de alcohol.[62] En una cohorte francesa de pacientes con CBP, el historial y la intensidad del tabaquismo fueron factores de riesgo independientes de fibrosis avanzada, y cada paquete-año se asoció con un aumento del 5.0% en la probabilidad de fibrosis avanzada.[63] Varios mecanismos podrían estar involucrados, como niveles elevados de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13, hipoxia, resistencia a la insulina, ejercicio de los efectos antiestrogénicos y desequilibrio de la respuesta Th-1/Th-2.[64]

Varios estudios, incluidos pacientes con HAI y CBP, demostraron que el consumo de café, por encima de dos tazas al día, se asocia con una menor fibrosis hepática.[65] Se cree que los beneficios de este efecto antifibrótico se relacionan con la desintoxicación, la inhibición de la expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), la regulación positiva del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ) y la inhibición de la vía del TGFβ.[65]

El zinc tiene importantes efectos antioxidantes, antiinflamatorios y apoptóticos y desempeña un papel fundamental en un amplio espectro de procesos biológicos, incluida la división, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y el metabolismo celular.[66] La deficiencia de zinc conduce a una desregulación de la apoptosis mediante la regulación de diferentes caspasas, un aumento de ERO que estimula el estrés oxidativo y agrava la inflamación.[67-69] La relación entre el zinc y los trastornos hepáticos crónicos suele ser bidireccional: el hígado es responsable del metabolismo del zinc, que se ve afectado negativamente en los trastornos hepáticos crónicos; al mismo tiempo, la deficiencia de zinc exacerba los procesos fisiopatológicos en los hepatocitos y la MEC.[66] Se demostró que la concentración sérica de zinc disminuye gradualmente con la progresión de la fibrosis hepática; sin embargo, esta relación aún no se ha aclarado específicamente en las AILD.[70] En pacientes con HAI, los niveles séricos de zinc se correlacionan inversamente con los biomarcadores fibróticos hepáticos, como el procolágeno sérico tipo III, el colágeno tipo IV y HA.[71]

La vitamina D tiene un efecto antifibrótico que se manifiesta mediante la atenuación de la fibrosis inducida por TGF-β mediante la inhibición de numerosas proteínas profibróticas, la supresión de la producción de colágeno en las HSCs estromales y la expresión de colágeno I y III.[72,73] La vitamina D también mejora la expresión de MMP-8, que es una enzima proteasa que regula directamente la degradación de la MEC.[72,73] Además, la vitamina D desempeña un papel inmunomodulador y previene los procesos inflamatorios al suprimir la autoagresión de las células T y B, disminuyendo así indirectamente el riesgo de progresión de la fibrosis. En la HAI, se demostró que los niveles séricos de vitamina D eran significativamente más bajos en comparación con los controles sanos, y la deficiencia grave de vitamina D se asoció con actividad inflamatoria y fibrosis avanzada.[74] Además, la deficiencia de vitamina D se asoció de forma independiente con fibrosis avanzada y progresión a cirrosis en HAI, CBP y CEP.[75-78] Varios estudios también revelaron una asociación entre las deficiencias de otras vitaminas liposolubles (A y E) y la progresión de la fibrosis en las AILD.[38]

Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en las AILD

Índice de relación APRI: aspartato aminotransferasa (AST)/plaquetas

APRI tiene buenas características de rendimiento con un área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) superior a 0.80 para detectar fibrosis avanzada (F3-F4) (**TABLAS 1** y **2**).[79] Desafortunadamente, el APRI reveló un rendimiento relativamente subóptimo al distinguir los estadios intermedios de fibrosis y cirrosis, y la cirrosis en HAI con un AUROC de 0.66, 0.71 y 0.75, respectivamente.[80] Es importante señalar que la sensibilidad resumida del APRI para el diagnóstico de fibrosis significativa en HAI fue de 0.90 (lo que podría respaldar su utilidad como prueba de detección); sin embargo, se combinó con una especificidad relativamente baja de 36%.[80] La sensibilidad y especificidad resumidas para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis fueron de 0.78 y 0.55, y 0.77 y 0.61, respectivamente.[80] En CBP, el APRI mostró una buena correlación con el estadio histopatológico con un punto de corte APRI de 0.54 que permite identificar a los individuos con fibrosis avanzada.[81,82] Un cut-off (umbral que descrimina los pacientes enfermos de los sanos) de 0.75 mostró una buena precisión (AUROC 0.71, sensibilidad de 0.33 y especificidad de 0.96).[83] En la CEP, se demostró que el aumento del APRI tiene

TABLA 1. Puntuaciones basadas en biomarcadores no invasivos para fibrosis hepática y parámetros necesarios para su cálculo.

Puntuación	Edad	Sexo	ALT	AST	GGT	Conteo de plaquetas	RDW	INR	PT	Albúmina	Bilirrubina total	Urea	AH	Hialuronato	PIIINP	TIMP-1	α-2-macroglobulina
APRI				X		X											
FIB-4 puntuación	X		X	X		X											
AAR			X	X													
GPR					X	X											
ELF puntuación													X		X	X	
ALBI grado										X	X						
FibroQ	X		X	X		X		X									
Fibrometer	X			X		X			X			X		X			X
Hepascore	X	X			X						X		X				X
RPR						X	X										

AAR: relación AST/ALT; **AH**, ácido hialurónico; **ALT**, alanina transaminasa; **APRI**: índice de relación AST/plaquetas; **AST**, aspartato transaminasa; **GGT**, gamma-glutamil transferasa; **GPR**, relación GGT/plaquetas; **Grado ALBI**, grado Albúmina-Bilirrubina; **INR**, ratio internacional normalizado; **PIIINP**, propéptido del procolágeno tipo III; **Puntuación ELF**, puntuación de fibrosis hepática mejorada; **Puntuación FIB-4**, Fibrosis-4; **RDW**: ancho de distribución de los glóbulos rojos; **RPR**, RDW y relación con el recuento de plaquetas; **TIMP-1**, inhibidor tisular de la metaloproteinasa tipo 1; **TP**: tiempo de protrombina; **α-2-macroglobulina**, alfa-2-macroglobulina.

una asociación con el riesgo de progresión a cirrosis a los 2 años.[84]

Puntuación fibrosis 4 (FIB-4)

La puntuación FIB-4 es una medida simple basada en parámetros demográficos y de laboratorio y, en general, tiene buenas características de desempeño para estimar la fibrosis hepática (**TABLA 1**).[85] Si bien la FIB-4 se diseñó inicialmente para la evaluación de la fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica y también ha sido ampliamente validado y utilizado en la evaluación de la fibrosis y la estratificación del riesgo en pacientes con esteatosis hepática, la precisión de la FIB-4 para la evaluación de la fibrosis en las AILD sigue siendo menos sólida. En pacientes con HAI, un metanálisis de 14 estudios que incluyeron a más de mil pacientes reveló valores resumidos de un AUROC de 0.75, 0.73 y 0.79 para la predicción de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente (**TABLA 2**).[80] La sensibilidad y especificidad resumidas para el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis fueron de 0.70 y 0.70, 0.65 y 0.70 y 0.78 y 0.65, respectivamente.[80] Entre los pacientes con CBP, la FIB-4 demostró un buen rendimiento para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis, con un AUROC de 0.82 y 0.89, respectivamente.[83,86] En pacientes con CEP, la puntuación de la FIB-4 al inicio y en las semanas 12, 24 y 48 se asoció con el desarrollo de cirrosis a los 2 años, y la FIB-4 medida a las 48 semanas se asoció con 66% más de riesgo de un aumento de 2 puntos en el estadio de fibrosis a los 2 años.[84]

Cociente AAR: AST/alanina aminotransferasa (ALT)

En un metaanálisis con más de 1,500 personas con HAI incluidas, el rendimiento del AAR en la detección de fibrosis avanzada fue subóptimo con un AUROC resumido de 0.73 (IC 95%: 0.69 a 0.77) (**TABLA 2**).[79] Se observó una precisión similar en un metanálisis con más de 3,000 pacientes con CBP [resumen AUROC 0.74 (IC 95%: 0.70–0.78)]; para AAR cut-off entre 0.81 y 1.01, la sensibilidad y es-

TABLA 2. Biomarcadores no invasivos seleccionados y puntuaciones para la fibrosis hepática y su desempeño en las AILD.

Biomarcadores y puntuaciones de fibrosis hepática	Cálculo o Descripción	Performance en las AILD
APRI	$APRI = \left(\frac{AST}{AST_{ULN}}\right) \times \frac{100}{PLT}$ AST (U/L) PLT (10^9/L)	HAI: • Chen et al. 2023:[79] - FS: sumario AUROC 0.67 (IC 95%, 0.63–0.71) - FA: sumario AUROC 0.71 (IC 95%, 0.67–0.75) - Cirrosis: sumario AUROC 0.71 (IC 95%, 0.67–0.75) • Dong et al. 2022:[80] - FS: AUROC 0.66 (IC 95%, 0.61–0.70); Sn 0.90; Sp 0.55 - FA: AUROC 0.71 (IC 95%, 0.67–0.75); Sn 0.36; Sp 0.77 - Cirrosis: AUROC 0.75 (IC 95%, 0.71–0.79); Sn 0.78; Sp 0.61 CBP: - Chen et al. 2023:[79] - FS: sumario AUROC 0.77 (IC 95%, 0.73–0.80); Sn 0.84; Sp 0.63; PLR 1.98; NLR 0.34 (cut-off: 0.26-1.20) - FA: sumario AUROC 0.70 (IC 95%, 0.66–0.74) - Cirrosis: sumario AUROC 0.83 (IC 95%, 0.79–0.86); Sn 0.75; Sp 0.51; PLR 2.19; NLR 0.31 (cut-off: 0.65-1.39) - Avcioğlu et al. 2022:[83] - -FA: AUROC 0.71 (IC 95%, 0.54–0.89); Sn 0.33; Sp 0.96 (cut-off: 0.75)
FIB-4 puntuación	$FIB-4 = \frac{Age \times AST}{PLT \times \sqrt{ALT}}$ Age (Edad en años) AST (U/L) PLT (10^9/L) ALT (U/L)	HAI: • Chen et al. 2023:[79] - FS: sumario AUROC 0.74 (IC 95%, 0.70–0.78) - FA: sumario AUROC 0.73 (IC 95%, 0.69–0.76) - Cirrosis: sumario AUROC 0.72 (IC 95%, 0.68–0.76); Sn 0.87; Sp 0.61; PLR 2.79; NLR 0.16 (cut-off: 2.05-4.60) • Dong et al. 2022:[80] - FS: AUROC 0.75 (IC 95%, 0.71–0.79); Sn 0.70; Sp 0.70 - FA: AUROC 0.73 (IC 95%, 0.69–0.77); Sn 0.65; Sp 0.70 - Cirrosis: AUROC 0.79 (IC 95%, 0.75–0.82); Sn 0.78; Sp 0.65 CBP: • Chen et al. 2023:[79] - FA: sumario AUROC 0.79 (IC 95%, 0.75–0.82) - Cirrosis: sumario AUROC 0.88 (IC 95%, 0.85–0.91) • Avcioğlu et al. 2022:[83] - FA: AUROC 0.82 (IC 95%, 0.68–0.96); Sn 0.33; Sp 0.96 (cut-off: 2.96)

AAR	$AAR = \frac{AST}{ALT}$ AST (U/L) ALT (U/L)	HAI: • Chen et al. 2023:[79] - FA: sumario AUROC 0.73 (IC 95%, 0.69–0.77) CBP: • Chen et al. 2023:[79] - FA: sumario AUROC 0.74 (IC 95%, 0.70–0.78); Sn 0.54; Sp 0.73; PLR 2.15; NLR 0.63 (cut-off: 0.81-1.01) - Cirrosis: sumario AUROC 0.88 (95%CI: 0.84–0.90); Sn 0.81; Sp 0.77; PLR 4.55; NLR 0.28 (cut-off: 1.00-1.10)
GPR	$GPR = \left(\frac{GGT}{GGT_{ULN}}\right) \times \frac{100}{PLT}$ GGT (U/L) PLT (10^9/L)	CBP: • Avcioğlu et al. 2022:[83] - FA: AUROC 0.84 (IC 95%, 0.71–0.97); Sn 0.41; Sp 0.96 (cut-off: 4.81)
ELF puntuación	$ELF\ score = 2.494 + 0.846\ln(HA) + 0.735\ln(PIIINP) + 0.391\ln(TIMP - 1)$ AH (ng/mL) PIIINP (ng/mL) TIMP-1 (ng/mL)	HAI: • Gungoven et al. 2018:[90] - FS: AUROC 0.88 (IC 95%, 0.75-1.00); Sn 0.92; Sp 0.78; VPP 0.70; VPN 0.94 CBP: • Fujinaga et al. 2021:[91] - FA: AUROC 0.81 (IC 95%, 0.67-0.92)
ALBI grado	$ALBI = (log_{10}bilirubin \times 0.66) + (albumin \times -0.0852)$ Bilirubina (µmol/L) Albúmina (g/L)	HAI: • Fujita et al. 2021:[160] - Cirrosis: AUROC 0.86 (IC 95%, 0.77–0.94; p=0.0004); Sn 1.00; Sp 0.71; PLR 3.39 (cut-off: -1.994)
FibroQ	$FibroQ = \frac{10 \times age \times AST \times INR}{PLT \times ALT}$ Age (Edad en años) AST (U/L) ALT (U/L) INR PLT (10^9/L)	HAI: • Anastasiou et al. 2016:[161] - F1 *vs* FS a cirrosis: AUROC 0.68 (p=0.08); Sn 0.67; Sp 0.73; VPP 0.92; VPN 0.34 (cut-off: 1.34) - F1 a FS *vs* FA a cirrosis: AUROC 0.77 (p=0.08); Sn 0.59; Sp 0.92; VPP 0.90; VPN 0.65 (cut-off: 2.70) - F1 a FA *vs* cirrosis: AUROC 0.92 (p=0.08); Sn 0.82; Sp 0.93; VPP 0.76; VPN 0.95 (cut-off: 4.00)
Fibrometer	Fórmula patentada, consulte la **Tabla 1** para conocer los parámetros incluidos	HAI: • Zachou et al. 2021:[162] - FA: AUROC 0.87 (p=0.004)
Hepascore	$Hepascore = \frac{y}{1+y}$ $y = exp\,[-4.185818 - (0.0249 \times age) + (0.7464 \times sex) + (1.0039 \times \alpha 2 - macroglobulin) + (0.0302 \times HA) + (0.0691 \times bilirubin) - (0.0012 \times GGT)]$ Age (Edad en años) Sexo (femenino = 0, masculino = 1) α-2 macroglobulina (g/L) AH (µg/L) Bilirubina (µmol/L) GGT (U/L)	CEP: • Cylwik et al. 2023:[163] - FS: AUROC 1.00; Sn 0.97; Sp 1.00; VPP 1.00; VPN 0.95 (cut-off: 0.52) - Cirrosis: AUROC 1.00; Sn 0.95; Sp 1.00; VPP 1.00; VPN 0.97 (cut-off: 0.80)
RPR	$RPR = \frac{RDW}{PLT}$ RDW (%) PLT (10^9/L)	CBP: • Chen et al. 2023:[79] - FA: sumario AUROC 0.53 (IC 95%, 0.49–0.58); Sn 0.49; Sp 0.89; PLR 4.27; NLR 0.59 (cut-off: 0.10-0.14)
TGF-β	Citocina implicada en la inflamación, la fibrosis y la actividad reguladora	En exploración
TGF-β1	Parte de la familia de proteínas TGF-β y desempeña un papel en la fibrosis	En exploración

LOXL2	Enzima que cataliza la formación de fibras de colágeno	CEP: • Muir et al. 2016:[97] - Cirrosis: AUROC 0.78 (IC 95%, 0.67–0.89); Sn 0.64; Sp 0.86; VPP 0.35; VPN 0.95
PRO-C3	Pro-péptido N-terminal del colágeno tipo III	HAI: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.77 (IC 95%, 0.64–0.90; p<0.001) CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.83 (IC 95%, 0.72–0.94; p<0.001) CEP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.86 (IC 95%, 0.77–0.94; p<0.001)
PRO-C5	Pro-péptido C-terminal del colágeno tipo V	HAI: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.68 (IC 95%, 0.53–0.82; p=0.02) CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.64 (IC 95%, 0.51–0.78; p=0.04)
PRO-C3M	Biomarcador de colágeno tipo III degradado por MP	HAI: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.71 (IC 95%, 0.57–0.85; p=0.004) CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.67 (IC 95%, 0.54–0.81; p=0.01)
PRO-C4M	Biomarcador de colágeno tipo IV degradado por MP	HAI: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.71 (IC 95%, 0.56–0.86; p=0.01) CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.67 (IC 95%, 0.53–0.80; p=0.02)
PRO-C3/ C3M	Ratio de PRO-C3 a PRO-C3M	CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.77 (IC 95%, 0.64–0.89; p<0.001) CEP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.59 (IC 95%, 0.42–0.76; p<0.001)
BGM	Neo-epítopo de MMP-9	CBP: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.64 (IC 95%, 0.51–0.78; p=0.04)
VICM	Filamento intermedio tipo III citrulinado	HAI: • Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.34 (IC 95%, 0.17–0.51; p=0.06) CBP: - Vesterhus et al. 2021:[98] - FA: AUROC 0.28 (IC 95%, 0.15–0.41; p=0.001)
M2BP	Glicoproteína de la matriz extracelular implicada en la adhesión celular	HAI: Chen et al. 2023:[79] FA: sumario AUROC 0.86 (IC 95%, 0.82–0.88); Sn 0.68; Sp 0.80; PLR 4.26; NLR 0.32 (cut-off: 1.00-1.40)

AAR: relación AST/ALT; **Acc**, precisión; **AH**, ácido hialurónico; **AILD**, enfermedades hepáticas autoinmunes; **ALT**, alanina aminotransferasa; **APRI**: índice de relación AST/plaquetas; **AST**, aspartato aminotransferasa; **AUROC**, área bajo la curva característica operativa del receptor; **BGM**, biglicano; **CBP**: colangitis biliar primaria; **CEP**: colangitis esclerosante primaria; **FA**: fibrosis avanzada (F≥3); **FS**: fibrosis significativa (F≥2); **GGT**, gamma-glutamil transferasa; **GPR**, relación GGT/plaquetas; **Grado ALBI**, grado Albúmina-Bilirrubina; **HAI**, hepatitis autoinmune; **IC**: intervalo de confianza; **INR**, ratio internacional normalizado; **LOXL2**, lisil oxidasa similar-2; **LSN**: límite superior de lo normal; **M2BP**, proteína de unión a mac-2; **NLR**: razón de verosimilitud negativa; **PIIINP**: niveles de procolágeno tipo III; **PLR**: índice de verosimilitud positivo; **PLT**: recuento de plaquetas; **Puntuación ELF**, puntuación de fibrosis hepática mejorada; **Puntuación FIB-4**, puntuación de Fibrosis-4; **RDW**: ancho de distribución de los glóbulos rojos; **Relación RPR**, RDW y PLT; **Sn**, sensibilidad; **Sp**, especificidad; **TGF-β**, factor de crecimiento transformante beta; **TIMP-1**, inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz tipo 1; **VICM**, vimentina citrulinada;**VPN**: valor predictivo negativo; **VPP**: valor predictivo positivo; **α-2-macroglobulina**, alfa-2-macroglobulina.

pecificidad fueron 0.54 y 0.73, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) fueron 2.15 y 0.63.[79] En el mismo metanálisis, el AAR tuvo mejores resultados en el diagnóstico de cirrosis en la CBP con un AUROC resumido de 0.88 (IC 95%: 0.84–0.90), sensibilidad de 0.81, especificidad de 0.77; VPP y VPN de 4.55 y 0.28, respectivamente, para un cut-off de 1.00-1.10.[79]

Cociente GPR: gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)/plaquetas

En CBP, el GPR mostró un rendimiento satisfactorio para distinguir entre fibrosis temprana y avanzada con el AUROC de 0.84, sensibilidad de 0.41 y una especificidad de 0.9683.

Puntuación mejorada de fibrosis hepática (ELF)

La puntuación ELF es una medida validada de fibrosis hepática que se basa en tres biomarcadores circulantes del metabolismo de la MEC: niveles séricos de HA, propéptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y TIMP-1.[87-89] Estos marcadores se expresan durante las primeras etapas del depósito de colágeno hepático. En HAI, se encontró que las puntuaciones medias de la ELF eran más altas en pacientes con fibrosis significativa que en aquellos con fibrosis leve (10.60 frente a 8.62, p<0.001). En el análisis ROC, un cut-off de 8.84 tenía sensibilidad de 0.92, especificidad de 0.78, VPP de 0.70 y VPN de 0.94 para fibrosis significativa con una buena AUROC de 0.8890. ELF también es un marcador de fibrosis sensible con buena precisión para identificar pacientes con CBP con fibrosis avanzada (AUC 0.81; IC 95%: 0.67-0.92).[91] Además, los pacientes con CBP con puntuación ELF ≥10 tuvieron mayor incidencia de descompensación hepática y CHC.[91] En CEP, los pacientes con puntuaciones ELF elevadas al inicio y en las semanas 12, 24 y 48 tenían tres veces más probabilidades de desarrollar cirrosis a los 2 años. Además, las puntuaciones ELF al inicio y en las semanas 12, 24 y 48 también se asociaron con un aumento de 2 puntos en el estadio de fibrosis a los 2 años, aumentando el riesgo más del doble.[84] Al igual que la CBP, varios estudios con pacientes con CEP también demostraron que la ELF es un predictor de resultados clínicos adversos, TH y muerte, y que los pacientes con CEP con una puntuación ELF <7.7 tenían un riesgo bajo de eventos clínicos.[92,93] Sin embargo, también se cree que los resultados están influenciados por la edad, el sexo y los aspectos circadianos.[87]

Marcadores de fibrosis emergentes basados en plasma

En las **TABLAS 1** y **2** se resumen los biomarcadores de fibrosis emergentes basados en sangre y las puntuaciones utilizadas para evaluar la fibrosis junto con su desempeño en AILD. Los niveles séricos de TGF-β y LOXL2 son ejemplos prometedores de este género en evolución.

La correlación entre la puntuación de fibrosis de Ishak y el nivel plasmático de TGF-β1 sugirió que el nivel de TGF-β1 podría ser un mecanismo útil para monitorear la mejora en la fibrosis histológica.[94] El TGF-β es una citocina clave que activa los NOX y estimula la fibrosis hepática, y los pequeños inhibidores moleculares de la vía SMAD que regula la expresión de genes que afectan la respuesta celular, TGF-β tienen el potencial de alterar las acciones del TGF-β y prevenir la fibrosis.[95]

Los polimorfismos genéticos del TGF-β1 (genotipo 25GG “alto productor”) se han asociado con un curso clínico agresivo en pacientes pediátricos con HAI, y el nivel de TGF-β se ha correlacionado con actividad inflamatoria y estadio fibrótico avanzado.[28,96]

Los niveles séricos de LOXL2 tienen un rendimiento aceptable para el diagnóstico de cirrosis (AUROC 0.78) en pacientes con CEP.[97]

Biomarcadores serológicos recientemente descubiertos de recambio de MEC, de formación de colágeno tipo III y V (PRO-C3, PRO-C5), de degradación de colágeno tipo III y IV (C3M, C4M), biglicano (BGM) y vimentina citrulinada (VICM),

se asociaron con el estadio de la enfermedad en AILD.[98] PRO-C3 tuvo el mejor rendimiento, mostrando una capacidad excelente (AUROC >0.80 en CEP y CBP) o buena (AUROC 0.77 en HAI) para discriminar fibrosis avanzada de no avanzada y correlación estrecha (en CEP y CBP) o moderada (en HAI) de PRO-C3 con mediciones de rigidez hepática (LSMs, *liver stiffness measurements*) y puntuaciones de fibrosis sérica, como la puntuación ELF y la puntuación APRI.[98] En CBP y HAI, PRO-C5, C3M y C4M (ambas etiologías) y VICM y BGM (en CBP) discriminaron entre enfermedad avanzada y no avanzada.[98]

Elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE)

La técnica VCTE se introdujo en 2003 y proporciona LSM, un sustituto de la fibrosis hepática, mediante la evaluación de la elasticidad del hígado utilizando ondas de baja frecuencia para inducir vibraciones transitorias dentro del hígado y midiendo las velocidades de propagación.[99]

En un estudio prospectivo de pacientes con HAI, la LSM se correlacionó fuertemente con el estadio de fibrosis histológica.[100] El rendimiento de VCTE se vio afectado en pacientes en los que se realizó dentro de los primeros 3 meses del diagnóstico, muy probablemente debido a una inflamación hepática extensa que sirve como posible factor de confusión. Sin embargo, cuando se realizó la VCTE después de seis meses de tratamiento con HAI, la VCTE tuvo una precisión excelente para discriminar la fibrosis grave de no grave.[100,101] En general, la precisión diagnóstica para la detección de cirrosis hepática en la HAI fue excelente (AUROC de 0.96 para un cut-off de 16 kPa), y para los pacientes tratados durante 6 meses o más, el AUROC para el mismo cut-off alcanzó 1.00. Además, los valores de VCTE también se correlacionaron con la mejoría histológica después del tratamiento en pacientes con HAI, lo que indica que VCTE puede potencialmente desempeñar un papel en el seguimiento de la enfermedad en pacientes con HAI; sin embargo, el umbral óptimo aún está por identificar.[102]

En pacientes con CBP, se observaron correlaciones significativas entre los valores de LSM y el estadio de fibrosis medido utilizando los sistemas de puntuación de Ludwig (r_S = 0.81) y METAVIR (r_S = 0.86).[103] Cuando se agruparon pacientes con CBP y CEP, las AUROC fueron 0.92 para fibrosis significativa (cut-off 7.3 kPa), 0,95 para fibrosis avanzada (cut-off 9.8 kPa) y 0,96 para cirrosis (cut-off 17,3 kPa).[103] Se encontraron resultados similares en otros estudios con pacientes con CBP con una correlación significativa entre los estadios de fibrosis histológica y LSM, los valores obtenidos en el AUROC fueron 0.89 para F>2 y 0.96 para cirrosis.[104] Al analizar prospectivamente el rendimiento de VCTE, los umbrales diagnósticos de rigidez hepática en los distintos estadios de fibrosis se establecieron de la siguiente manera: 7.1 kPa para ≥F1, 8.8 kPa para ≥F2, 10.7 kPa para ≥F3 y 16.9 kPa para F4.[105] VCTE mostró un alto rendimiento y fue significativamente superior a los marcadores bioquímicos (APRI, FIB-4, HA y AAR) en el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis. Además, la LSM mediante VCTE se asocia de forma independiente con resultados clínicos adversos.[106]

En pacientes con CEP, tanto los valores iniciales como los cambios en la rigidez hepática medidos por VCTE se asocian tanto con la gravedad de la fibrosis como con los resultados clínicos.[107] En una cohorte de 28 pacientes con CEP, la LSM reveló correlaciones significativas con el estadio de fibrosis (r_S = 0.75 cuando se evaluó mediante la clasificación de Ludwig y r_S = 0.79 cuando se utilizó la puntuación METAVIR).[103] En un estudio retrospectivo de pacientes alemanes con CEP, la VCTE mostró un rendimiento excelente en la identificación de cirrosis en pacientes con CEP (AUROC 0.98).[108] Un cut-off de VCTE de 14.4 kPa corresponde a evidencia histológica de cirrosis hepática.

Un gran estudio prospectivo internacional reciente, valida el valor pronóstico de LSM evaluado por VTCE en CEP. La supervivencia libre de TH observada a los 5 años fue 93.8%, 79.0% y 48.1 respectivamente para el grupo de 2.5 a 9.5 kPa, el grupo de 9.6 a 14.3 kPa y el grupo ≥14.4 kPa. El rendimiento predictivo evaluado por el área bajo la curva ROC dependiente del tiempo fue 0.85 (IC 95%: 0.78-0.92). Estos resultados respaldan el papel importante de la LSM en los ensayos clínicos como herramienta de estratificación del riesgo y posible criterio de valoración sustituto.[109]

En un metaanálisis reciente con más de 5,000 pacientes con AILD, la VCTE ejerció mayor precisión diagnóstica en comparación con las puntuaciones APRI, AAR y FIB-4.[79] En HAI, el AUROC resumido en el diagnóstico de fibrosis para VCTE fue 0.84, 0.88 y 0.90 para F≥2, F≥3 y F4, respectivamente. El rendimiento de VCTE en CBP fue incluso mejor, 0.93, 0.93 y 0.91 para F≥2, F≥3 y F4, respectivamente, con el cut-off para F≥3 entre 9.6 y 10.7 kPa y para F4 entre 14.4 a 16.9 kPa. El AUROC de cirrosis para pacientes con CEP fue 0.9579.

VCTE tiene limitaciones, ya que solo captura aproximadamente 1% del volumen hepático y, por lo tanto, está sujeto al error de "muestreo".[99] También tiene limitaciones considerables en pacientes con obesidad y enfermedad hepática esteatósica, con una tasa de fracaso sustancial que se incrementa con el aumento del índice de masa corporal (IMC) y del contenido de grasa hepática.[110] Caracterizado por fluctuaciones significativas en la actividad inflamatoria que potencialmente podrían malinterpretarse como fibrosis, la LSM mediante VCTE puede sobrestimar el estadio de fibrosis en pacientes con HAI.[100,111]

Elastografía por ondas de corte (SWE)

SWE es una técnica introducida en 2005 que implica el uso de una sonda de ultrasonido para enviar una fuerza de radiación localizada al hígado.[112] La fuerza de la radiación induce ondas de corte desde puntos focales en el hígado, que luego se capturan y utilizan para generar imágenes de ultrasonido codificadas por colores que muestran la velocidad de la onda de corte (m/s) o la elasticidad (kPa). Se investigó el rendimiento de SWE en la evaluación de la fibrosis en 90 pacientes con AILD (49 HAI y 41 CBP) y es el siguiente: AUROC de 0.70 con un cut-off de 4.47 kPa para fibrosis significativa, AUROC de 0.76 con un cut-off de 7.11 kPa para fibrosis avanzada, y AUROC de 0.75 con un cut-off de 9.28 kPa para cirrosis.[113] Su comportamiento en CBP es el siguiente: AUROC de 0.81 con un cut-off de 5.56 kPa para fibrosis significativa y AUROC de 0.91 con un cut-off de 6.04 kPa para fibrosis avanzada. SWE tuvo un AUROC más alto que FIB-4 y APRI para distinguir entre etapas de fibrosis hepática para AILD, excepto para identificar fibrosis significativa, al tiempo que tiene en cuenta otros factores como la esteatosis y la actividad histológica.

Imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI)

Un estudio preliminar evaluó el rendimiento de ARFI para discriminar los estadios de fibrosis hepática en 61 pacientes con CBP.[114] Los resultados mostraron un AUROC de 0.83 con un cut-off de 1.51 m/s para fibrosis significativa, un AUROC de 0.93 con un cut-off de 1.79 m/s para fibrosis avanzada y un AUROC de 0.91 con un cut-off de 2.01 m/s para cirrosis.[114] Sin embargo, algunas limitaciones de ARFI incluyen que la región de medición es pequeña y no se proporcionan la medición de la elasticidad y la desviación estándar.[112]

Elastografía tisular en tiempo real (RTE)

En RTE, el operador utiliza la sonda de ultrasonido para causar deformación en el tejido subyacente del hígado.[112] La técnica crea un mapa de colores en el que se mide la elasticidad que es inversamente proporcional a la deformación del tejido hepático. Utilizando 44 pacientes con CBP, el RTE dio como resultado un AUROC de 0.92, 0.95 y 0.97 para fibrosis y cirrosis significativa y avanzada, respectivamente.[115] Las limitaciones de esta técnica incluyen la falta de estandarización, el sesgo del operador por los sistemas manuales y que la técnica es cualitativa.[112]

Elastografía por resonancia magnética (ERM)

La ERM parece ser uno de los métodos no invasivos más precisos para la detección y estadificación de la fibrosis, y tiene el potencial de reemplazar la evaluación de la biopsia hepática en el seguimiento de la progresión y regresión de la fibrosis hepática.[116] Si bien la ERM está limitada por la facilidad de acceso y el costo en comparación con la VCTE, la ERM tiene la ventaja de capturar un volumen hepático mayor y proporciona mapas de rigidez hepática (LS, *liver stiffness*) que pueden abarcar una porción importante del hígado, teniendo una mejor sensibilidad sin verse influenciado por el IMC, y poder realizarse junto con la colangiografía por resonancia magnética, que es fundamental en el diagnóstico y evaluación de la progresión de la enfermedad en la CEP.[117,118]

Los estudios que utilizan ERM en pacientes con HAI y CBP son escasos, pero algunos resultados han indicado parámetros de rendimiento sobresalientes en la detección de fibrosis avanza-

da y cirrosis. Además, estos resultados han sido superiores a los de la evaluación de la fibrosis mediante laboratorio no invasivo. Los atributos de la ERM que ya se han demostrado en otras enfermedades hepáticas esperan confirmación y exploración en el diagnóstico y tratamiento de la HAI y la CBP.[117] Por el contrario, la ERM fue validada para la estadificación de la fibrosis en la CEP y datos publicados recientemente sugieren que la ERM puede detectar con precisión la presencia de cirrosis (**TABLA 3**).[118-120] Además, en la CEP hubo una correlación significativa entre SWS y una de las puntuaciones de biomarcadores de fibrosis hepática, APRI.[119]

TABLA 3. Herramientas radiológicas no invasivas para evaluar la fibrosis en las AILD.

Método	Índole	Performance en las AILD
VCTE	El ultrasonido y las ondas de baja frecuencia inducen vibraciones transitorias y las velocidades de propagación reflejan la rigidez del hígado[99]	HAI: • Chen et al. 2023.[79] - FS: sumario AUROC 0.84 (IC 95%, 0.80–0.87) - FA: sumario AUROC 0.88 (IC 95%, 0.85–0.90) - Cirrosis: sumario AUROC 0.90 (IC 95%, 0.87–0.92) CBP: • Chen et al. 2023:[79] - FS: sumario AUROC 0.93 (IC 95%, 0.91–0.95) - FA: sumario AUROC 0.93 (IC 95%, 0.90–0.95) - Cirrosis: sumario AUROC 0.91 (IC 95%, 0.88–0.93) CEP: • Chen et al. 2023:[79] - Cirrosis: sumario AUROC 0.95 (IC 95%, 0.93–0.97); Sn 0.82; Sp 0.89; PLR 7.46; NLR 0.25 (cut-off: 13.70-14.40)
SWE	Fuerza de radiación utilizada para generar ondas de corte que se capturan y utilizan para calcular la elasticidad del hígado[112]	HAI: • Chen et al. 2023:[79] - Cirrosis: sumario AUROC 0.91 (IC 95%, 0.89–0.94); Sn 0.83; Sp 0.86; PLR 5.85; NLR 0.21 (cut-off: 14.30-19.30) • Park et al. 2019:[113] - FS: AUROC 0.70 (IC 95%, 0.56–0.83); Sn 0.94; Sp 0.44; VPP 0.74; VPN 0.80; PLR 1.68; NLR 0.15 (cut-off: 4.47 kPa) - FA: AUROC 0.76 (IC 95%, 0.62–0.87); Sn 0.67; Sp 0.79; VPP 0.70; VPN 0.76; PLR 3.11; NLR 0.42 (cut-off: 7.11 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.75 (IC 95%, 0.61–0.87); Sn 0.64; Sp 0.87; VPP 0.58; VPN 0.89; PLR 4.84; NLR 0.42 (cut-off: 9.28 kPa) CBP: • Manesis et al. 2021:[164] - ≥F1: AUROC 0.95 (IC 95%, 0.87–1.00; p<0.001); Sn 0.89; Sp 1.00; Acc 0.90 (para cut-off 6.6 kPa) - FS: AUROC 0.87 (IC 95%, 0.78–0.97; p<0.001); Sn 0.84; Sp 0.87; Acc 0.85 (para cut-off 7.8 kPa) - FA: AUROC 0.85 (IC 95%, 0.77–0.95; p<0.001); Sn 0.81; Sp 0.81; Acc 0.81 (para cut-off 10.0 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.90 (IC 95%, 0.81–0.99; p<0.001); Sn 0.90; Sp 0.83; Acc 0.87 (para cut-off 11.9 kPa) • Park et al. 2019:[113] - FS: AUROC 0.81 (IC 95%, 0.65–0.91); Sn 0.82; Sp 0.73; VPP 0.53; VPN 0.92; PLR 3.07; NLR 0.25 (para cut-off 5.56 kPa) - FA: AUROC 0.91 (IC 95%, 0.78–0.98); Sn 1.00; Sp 0.82; VPP 0.30; VPN 1.00; PLR 5.43; NLR 0 (para cut-off 6.04 kPa) CEP: • Roccarina et al. 2023:[165] - ≥F1: AUROC 0.96 (IC 95%, 0.91–0.98); Sn 0.91; Sp 0.92; VPP 0.94; VPN 0.88; PLR 11.4; NLR 0.10 (cut-off: 7.4 kPa) - FS: AUROC 0.97 (IC 95%, 0.93–0.99); Sn 0.95; Sp 0.88; VPP 0.89; VPN 0.94; PLR 7.9; NLR 0.06 (cut-off: 8.5 kPa) - FA: AUROC 0.97 (IC 95%, 0.93–0.99); Sn 0.89; Sp 0.94; VPP 0.92; VPN 0.92; PLR 14.8; NLR 0.12 (cut-off: 10.5 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.99 (IC 95%, 0.95–0.99); Sn 1.0; Sp 0.89; VPP 0.80; VPN 1.0; PLR 9.1; NLR 0 (cut-off: 12.1 kPa)

Imágenes ARFI	Mide cambios en la velocidad de propagación de ondas sin compresión externa[166]	CBP: • Zhang et al. 2014:[114] - FS: AUROC 0.83 (IC 95%, 0.72-0.94); Sn 0.80; Sp 0.77; VPP 0.89; VPN 0.62 (cut-off: 1.51 m/s) - FA: AUROC 0.93 (IC 95%, 0.86–0.99); Sn 0.91; Sp 0.82; VPP 0.77; VPN 0.93 (cut-off: 1.79 m/s) - Cirrosis: AUROC 0.91 (IC 95%, 0.83-0.99); Sn 1.00; Sp 0.79; VPP 0.47; VPN 1.00 (cut-off: 2.01 m/s)
ERM	Las vibraciones acústicas producen ondas de corte que se propagan dentro del hígado y que el escáner capta[116]	HAI: • Wang et al. 2017:[167] - FA: AUROC 0.97 (IC 95%, 0.85–1.0); Sn 0.90; Sp 1.0; VPP 1.0; VPN 0.90; Acc 0.97 (cut-off: 4.1 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.98 (IC 95%, 0.87–1.00); Sn 0.92; Sp 0.96; VPP 0.92; VPN 0.88; Acc 0.98 (cut-off: 4.5 kPa) CBP: • Osman et al. 2021:[168] - ≥F1: AUROC 0.50 (IC 95%, 0.40–0.60); Sn 0.46; Sp 0.88; VPP 0.96; VPN 0.11 (cut-off: 3.80 kPa) - FS: AUROC 0.60 (IC 95%, 0.50–0.70); Sn 0.51; Sp 0.90; VPP 0.93; VPN 0.32 (cut-off: 3.80 kPa) - FA: AUROC 0.71 (IC 95%, 0.61–0.80); Sn 0.75; Sp 0.76; VPP 0.66; VPN 0.77 (cut-off: 3.70 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.82 (IC 95%, 0.73–0.89); Sn 0.80; Sp 0.83; VPP 0.33; VPN 0.97 (cut-off: 4.60 kPa) CEP: • Jhaveri et al. 2019:[118] - ≥F1: AUROC 0.76 (IC 95%, 0.65–0.87); Sn 0.69; Sp 0.83; VPP 0.79; VPN 0.74; Acc 0.76 (cut-off: ≥3.33) - FS: AUROC 0.82 (IC 95%, 0.72–0.92); Sn 0.74; Sp 0.90; VPP 0.83; VPN 0.83; Acc 0.84 (cut-off: ≥3.61) - Cirrosis: AUROC 0.92 (IC 95%, 0.83–1.00); Sn 0.88; Sp 0.96; VPP 0.88; VPN 0.96; Acc 0.94 (cut-off: ≥4.02) • Eaton et al. 2016:[120] - ≥F1: AUROC 0.97; Sn 0.94; Sp 1.00; VPP 1.00; VPN 0.80 (cut-off: ≥2.41 kPa) - FS: AUROC 0.97; Sn 0.85; Sp 1.00; VPP 1.00; VPN 0.78 (cut-off: ≥3.26 kPa) - Cirrosis: AUROC 0.99; Sn 1.00; Sp 0.94; VPP 0.80; VPN 1.00 (cut-off: ≥4.93 kPa)
RTE	Sonda de ultrasonido utilizada para deformar el tejido hepático subyacente para estimar la elasticidad del hígado[112]	CBP: • Koizumi et al. 2017:[115] - FS: AUROC 0.92 (IC 95%, 0.79–0.97); Sn 0.94; Sp 0.89 - FA: AUROC 0.95 (IC 95%, 0.81–0.99); Sn 0.92; Sp 0.83 - Cirrosis: AUROC 0.97 (IC 95%, 0.87–0.99); Sn 0.95; Sp 0.89

Acc, precisión; **AILD**, enfermedades hepáticas autoinmunes; **AUROC**, área bajo la curva característica operativa del receptor; **CBP**: colangitis biliar primaria; **CEP**: colangitis esclerosante primaria; **ERM**: elastografía por resonancia magnética; **FA**: fibrosis avanzada (F≥3); **FS**: fibrosis significativa (F≥2); **HAI**, hepatitis autoinmune; **IC**: intervalo de confianza; **Imágenes ARFI**, imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica; **NLR**: razón de verosimilitud negativa; **PLR**: índice de verosimilitud positivo; **RTE**, elastografía tisular en tiempo real; **Sn**, sensibilidad; **Sp**, especificidad; **SWE**: elastografía de ondas de corte; **VCTE**, elastografía transitoria controlada por vibración; **VPN**: valor predictivo negativo; **VPP**: valor predictivo positivo.

Tratamiento antifibrótico en AILD (TABLA 4)

Corticosteroides

La prednisona o prednisolona reduce la inflamación, disminuye la producción de ERO y detiene la fibrosis hepática.[6] La predniso(lo)na también puede disminuir la expresión de TGF-β1 a través del elemento sensible a glucocorticoides.[121] La prednisona también podría perjudicar la activación de TGF-β1, al bloquear la transformación de las HSCs en miofibroblastos.[122] La predniso(lo)na puede estimular la expresión del inhibidor del factor nuclear kappa B (NF-κB) en el citoplasma. La alteración de la vía de transcripción nuclear mediada por NF-κB puede agotar los factores nucleares esenciales para la transcripción de genes implicados en la producción de citoquinas proinflamatorias e inmunoestimulantes.[123]

En HAI, estudios previos han demostrado una regresión superior a 50% en la fibrosis histológica en biopsias hepáticas secuenciales después de 5 años de tratamiento.[124-126] Esta extensa regresión de la fibrosis en la fibrosis histológica estuvo presente principalmente en pacientes que lograron y mantuvieron la remisión bioquímica y/o tuvieron una reducción en las puntuaciones necroinflamatorias; además, algunos de los estudios demostraron una reversión completa de la cirrosis.[124-126] El tratamiento con corticosteroides puede ayudar a estabilizar o mejorar la fibrosis hepática hasta en 80% de los pacientes.[125] Sin embargo, la predniso(lo)na u otros corticosteroides no se reconocen como medicamentos antifibróticos directos, ya que carecen de efectos sostenibles y, lamentablemente, conllevan un riesgo sustancial de efectos secundarios importantes.

TABLA 4. Intervenciones anti-fibróticas en las AILD.

Intervención	Acciones	Experiencia en las AILD
Corticosteroides • Predniso(lo)na	Disminuye la producción de ERO[6] Detiene la fibrosis hepática[6]	HAI: • Predniso(lo)na: - 50% de reducción de la fibrosis histológica después de 5 años[124-126]
Inmunomoduladores • Azatioprina	Deteriora la activación de las HSCs[21] Aumenta la degradación de la MEC[21]	HAI: • Azatioprina: - Regresión de la fibrosis en 32-60% de los pacientes con remisión bioquímica después de 6 meses[127]
Ácidos biliares • AUDC	Estimulación de vías antiapoptóticas[129] Inhibición de la generación de ERO[129]	HAI y CEP: • AUDC: - El ensayo controlado con placebo no mostró diferencias en la puntuación de fibrosis[130,138] CBP: • AUDC: - Varios ECA muestran que previene o retrasa la progresión de la fibrosis[131-134]
Agonistas del receptor FXR • AOC • Cilofexor	Activa FXR[140] Efectos antiinflamatorios y antifibróticos[140]	CBP: • AOC: - El 71% de los pacientes mostraron mejoras o estabilización de la fibrosis después de 3 años[142] CEP: • Cilofexor: - El ensayo de fase 3 finalizó por inutilidad médica[148]
Agonistas PPAR • Bezafibrato • Seladelpar • Elafibranor	Disminuye la inflamación y la toxicidad de los ácidos biliares[151]	CBP: • Bezafibrato: - Mejora la fibrosis hepática hasta en 41% de los pacientes durante una media de 60 meses[143] CEP: • Seladelpar y elafibranor: - Resultados sin ningun cambio significativo en la fibrosis hepática[150,151]

Inhibidores de lisil oxidasa • Simtuzumab	Inhibe la lisil oxidasa y el entrecruzamiento del colágeno[145]	CEP: • Simutzumab: - El ensayo de fase 2 se suspendió por falta de eficacia[145]
Inhibidores de quimiocinas • CVC	CVC inhibe CCR2 y CCR5[146]	CEP: • CVC: - Cambios variables en los índices de fibrosis hepática después de 24 semanas de tratamiento[146]
Inhibidores de las integrinas $\alpha_v\beta_6$ y $\alpha_v\beta_1$ • Bexotegrast	Bloquea la activación de TGF-β[149]	CEP: • Bexotegrast: - El ensayo de fase 2 dio como resultado menor puntuación ELF y PRO-C3[149]
Inhibidores de proteínas de adhesión • Timolumab	Bloquea VAP-1[153]	CEP: • Timolumab: - El ensayo de fase 2 se suspendió por falta de eficacia[153]
Inhibidores calcineurina • Tacrolimus	Inhibe la actividad de calcineurina en el sistema inmunológico[154]	HAI: • Tacrolimus - Reducción de la inflamación y la fibrosis del hígado en pacientes con HAI refractaria a los esteroides[154]
Inhibidores BAFF • Belimumab • Lanalumab	Bloquea la actividad BAFF como diana BAFF o BAFF-R[155]	HAI: • Belimumab: - Mejora de la rigidez del hígado en HAI refractaria[155] • Lanalumab: - Ensayos de fase 2/3 en curso[156]
Terapia dirigida al microbioma	Eje intestino-hígado[18,23]	CEP pediátrica: • Vancomicina oral: - Un estudio retrospectivo mostró falta de eficacia para mejorar la fibrosis y los resultados[157]
Suplementación de zinc	Aumenta MMP-2/-9 y MMP-9/TIMP-1	HAI: • Suplementación de zinc: - Índices de fibrosis mejorados en HAI[71]

AILD, enfermedades hepáticas autoinmunes; **AOC**, ácido obeticólico; **AUDC**, ácido ursodesoxicólico; **BAFF-R**, receptor BAFF; **BAFF**, factor activador de células B; **CBP**: colangitis biliar primaria; **CCR2**, receptor de quimiocina C-C tipo 2; **CCR5**, receptor de quimiocina C-C tipo 5; **CEP**: colangitis esclerosante primaria; **CVC**, cenicriviroc; **ECA**, ensayo controlado aleatorio; **ELF**, prueba mejorada de fibrosis hepática; **ERO**, especies reactivas de oxígeno; **FXR**, receptor farnesoide X; **HAI**, hepatitis autoinmune; **HSCs**, células estrelladas hepáticas; **MEC**, matriz extracelular; **MMP-2/-9**, metaloproteinasa de matriz-2/-9; **PPAR**, receptor activado por proliferador de peroxisomas; **TGF-β**, factor de crecimiento transformante beta; **TIMP-1**, inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz tipo 1; **VAP-1**, proteína de adhesión vascular-1.

Inmunomoduladores

Consideraciones importantes en la HAI son las intervenciones que perjudican la activación de las HSCs, promueven su apoptosis, disminuyen la supervivencia de los miofibroblastos y aumentan la degradación de la MEC.[21] En un estudio retrospectivo, la regresión de la fibrosis se produjo en 32-60% de los pacientes con HAI con remisión bioquímica después de 6 meses de terapia inmunosupresora con prednisona y azatioprina.[127] Se observó un hallazgo similar en otro estudio con biopsia hepática pareada después de un tratamiento inmunosupresor. Después de una mediana de 28 meses de tratamiento, se encontró regresión de la fibrosis en 41% de los pacientes con HAI.[128]

Ácido ursodeoxicólico (AUDC)

El AUDC tiene un uso bien establecido en enfermedades hepáticas crónicas y ejerce un amplio espectro de acciones positivas sobre la función hepática, que incluyen, entre otras, citoprotección, inmunomodulación, estimulación de vías antiapoptóticas y alteración de la secreción de ácidos biliares hepatobiliares e inhibición de la generación de ERO. [129]

Uno de los ensayos aleatorios controlados con placebo en HAI no reveló diferencias en la puntuación de fibrosis antes y después del tratamiento con AUDC ni en comparación con el grupo de placebo.[130]

En la CBP, el AUDC se estudió ampliamente y varios ensayos controlados aleatorios (ECA) gran-

des en todo el mundo demostraron la eficacia del AUDC para prevenir o retrasar la progresión del estadio histológico.[131-134] La terapia con AUDC se asoció con una tasa de progresión 5 veces menor desde la enfermedad en etapa temprana a fibrosis o cirrosis extensa (7% por año con AUDC *vs.* 34% por año con placebo); sin embargo, el tratamiento con AUDC no se asoció con una diferencia significativa en las tasas de regresión de la fibrosis (3% por año tanto para AUDC como para placebo).[11] A los 4 años, la probabilidad de que los pacientes con CBP tratados con AUDC permanecieran en la etapa temprana de la enfermedad era 76%, en comparación con 29% en los pacientes tratados con placebo.[11] Desde una perspectiva a largo plazo, se prevé que 59% y 40% de los pacientes tratados con AUDC permanecerán en una etapa temprana de fibrosis hepática después de 10 y 20 años de seguimiento, respectivamente.[135] Por último, en pacientes con CBP con evidencia histológica de hepatitis de interfaz, se ha demostrado que la combinación de AUDC y terapia inmunosupresora mejora la tasa de regresión de la fibrosis (6.3% frente a 52.4%, p<0.001).[136] Curiosamente, se encontró que el tratamiento con AUDC en la CBP se asocia con el alivio parcial de la disbiosis microbiana, que podría ser una de las vías fibróticas que deben alterarse.[54]

Si bien se ha demostrado indudablemente que el AUDC reduce la tasa de progresión de la fibrosis en pacientes con CBP, la evidencia que rodea sus beneficios en la CEP es menos sólida. Pocos estudios con tamaño de muestra moderado presentaron una supervivencia prolongada sin trasplante entre los pacientes con CEP tratados con AUDC. En un estudio prospectivo, 278 pacientes con CEP fueron tratados con AUDC y durante un período de observación de hasta 7 años, los investigadores demostraron una asociación entre el tratamiento con AUDC y una supervivencia libre de TH junto con una reducción de la incidencia de cáncer de vías biliares[137]. Sin embargo, los resultados no han sido consistentes en todos los estudios. En un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el AUDC en una dosis regular de 13 a 15 mg/kg/día con un placebo, el tratamiento con AUDC no se asoció con cambios significativos en los hallazgos histológicos en el hígado después de dos años.[138] En otro ensayo controlado, doble ciego, aleatorizado a largo plazo de AUDC en dosis altas (28 a 30 mg/kg/día), la diferencia entre los dos grupos en el cambio desde el estadio histológico inicial no fue significativa.[139]

Ácido obeticólico (AOC)

El AOC es un agonista selectivo del receptor farnesoide X (FXR) que se deriva del ácido biliar quenodesoxicólico, el ligando endógeno del FXR. Activa FXR y, por lo tanto, exhibe efectos hepatoprotectores contra la toxicidad de los ácidos biliares al alterar la síntesis de ácidos biliares y estimular la producción de bilis junto con efectos antiinflamatorios y antifibróticos directos.[140] En un ensayo aleatorizado de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CBP con respuesta inadecuada al AUDC, el AOC mostró mayor mejoría bioquímica (reducción de la fosfatasa alcalina (ALP)) sin ningún cambio significativo en las medidas no invasivas de fibrosis hepática (LSM o ELF) a los 12 meses entre los grupos de tratamiento y placebo.[141] Sin embargo, al explorar los efectos a largo plazo del AOC después de 3 años de tratamiento, 71% de los pacientes con CBP tuvieron mejoras o estabilización en la etapa de fibrosis.[142]

Fibratos

Los fibratos son agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs). Se ha demostrado que bezafibrato, un agonista pan-PPAR, mejora la fibrosis hepática en hasta 41% de los pacientes con CBP, según biopsias hepáticas pareadas durante una mediana de 60 meses.[143] En un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses de duración, en el que participaron pacientes con CBP con una respuesta inadecuada al AUDC, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo en los cambios en el estadio de fibrosis histológica; sin embargo, la LSM mediante VCTE disminuyó 15% desde el inicio en el grupo de bezafibrato y aumentó 22% en el grupo de placebo a los 24 meses. Paralelamente a estos hallazgos, hubo una reducción significativa en PIIINP y una tendencia a la baja en los niveles de TIMP-1, lo que resultó en una reducción significativa en la puntuación ELF.[144]

Simtuzumab

LOXL2 tiene un papel importante en la fibrogénesis y está elevado en pacientes con CEP. Simtu-

zumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra LOXL2, se ha probado en pacientes con CEP. Sin embargo, el tratamiento con el inhibidor de LOXL2, simtuzumab, durante 96 semanas en un ensayo de fase 2 no proporcionó ningún beneficio clínico, incluida la fibrosis hepática, en pacientes con CEP.[145]

Cenicriviroc (CVC)

Un estudio evaluó la eficacia y seguridad de CVC, un antagonista dual de los receptores de quimiocinas, CCR2 y CCR5, para el tratamiento de la CEP. Después de 24 semanas de tratamiento con CVC, los participantes que recibieron CVC lograron una modesta reducción de 18% en el criterio de valoración sustituto de ALP. CVC fue bien tolerado y no se observaron nuevas señales de seguridad.[146] Sin embargo, los índices de fibrosis hepática mostraron resultados variables, con un aumento en LSM por VCTE, pero una disminución en las puntuaciones APRI y FIB-4.

Cilofexor

Cilofexor es un agonista no esteroideo del FXR probado con éxito en un ECA de fase 2 de 12 semanas en el que indujo una reducción de 21% en el nivel de ALP y los marcadores de fibrosis, como TIMP-I.[147] Sin embargo, el estudio de fase 3 (PRIMIS), que consistió en 96 semanas de terapia con muestras de biopsia pareadas para pacientes con CEP de conductos grandes no cirróticos, finalizó después de que los primeros 160 pacientes completaron el tratamiento como resultado de su inutilidad.[148]

Bexotegrast

Se ha desarrollado una nueva molécula, bexotegrast, un inhibidor dual selectivo de las integrinas αvβ6 y αvβ1, para el tratamiento de la CEP.[149] Las integrinas αvβ6 y αvβ1 se expresan en niveles muy bajos en tejidos normales, pero están reguladas al alza en el tejido hepático de pacientes con CEP. Ambas integrinas actúan como activadores del TGF-β, lo que conduce a una mayor producción de colágeno y, en última instancia, a la fibrosis en estos tejidos. Al bloquear la activación de TGF-β tanto por αvβ6 como por αvβ1, bexotegrast puede retardar y potencialmente detener la progresión de la fibrosis en esta población de pacientes. Un ensayo de fase 2 después de 12 semanas demostró que la puntuación ELF para pacientes tratados con bexotegrast 160 mg fue 84% menor en comparación con el placebo, con hallazgos similares para PRO-C3.[149]

Seladelpar

Seladelpar, un agonista selectivo de PPARδ, se evaluó recientemente en un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración, para pacientes con CBP con marcadores de fibrosis, incluidos LSM y la puntuación ELF, establecidos como criterios de valoración secundarios.[150] Si bien los cambios en LSM durante 12 meses parecieron ser mayores con seladelpar que con placebo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.[150]

Elafibranor

ELATIVE es un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración, que probó la seguridad y eficacia del elafibranor, un medicamento oral que disminuye la inflamación y la toxicidad de los ácidos biliares a través de sus efectos como receptor alfa dual activado por el proliferador de peroxisomas (PPARα) y agonista δ en 161 pacientes con PBC.[151] Elafibranor no produjo cambios significativos en la fibrosis hepática, medida a través de la rigidez del hígado y la puntuación ELF.

Timolumab

Varios estudios han demostrado que las proteínas de adhesión vascular-1 (VAP-1) que se encuentran en el endotelio hepático impulsan procesos inflamatorios que causan fibrosis hepática.[152] Un ensayo de fase 2, multicéntrico, de un solo brazo y de dos etapas, investigó la eficacia de timolumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a VAP-1, en el tratamiento de pacientes con CEP en que los cambios en la fibrosis hepática eran un criterio de valoración secundario.[153] Después de 120 días de tratamiento con timolumab, las puntuaciones Multiscan de fibrosis hepática, los biomarcadores séricos y las puntuaciones de fibrosis y Fibroscan se mantuvieron sin cambios.[153]

Tacrolimus

El tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina con amplios efectos posteriores sobre el sistema inmunológico a través de la inhibición de las células T

auxiliares CD+.[154] Un pequeño estudio retrospectivo de nueve pacientes con HAI resistente a los esteroides tratados con tacrolimus con una dosis mediana de 2 mg/día, durante una mediana de 18 meses informó la mejoría de la inflamación hepática según la puntuación de Ishak y la fibrosis utilizando los criterios METAVIR.[154]

Inhibidores del factor activador de células B (BAFF)

Los inhibidores de BAFF, como belimumab o ianalumab, bloquean la actividad de BAFF dirigiéndose a BAFF o al receptor de BAFF (BAFF-R).[155] BAFF es una citocina liberada por las células T y las células dendríticas, implicada en la proliferación de las células B. Se ha demostrado que un anticuerpo monoclonal dirigido a BAFF, belimumab, mejora la LSM mediante VCTE y logra una respuesta completa como tratamiento de tercera línea en dos pacientes con HAI refractaria.[155] De manera similar, ianalumab es un anticuerpo monoclonal contra BAFF-R y se está evaluando para el tratamiento de la HAI en un ECA de fase 2/3.[156]

Terapia dirigida al microbioma

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico investigó el impacto de las terapias basadas en microbiomas sobre la fibrosis hepática en la AILD; sin embargo, se demostró que los antibióticos no absorbibles podrían mejorar la fibrosis hepática.[18,23] De forma adicional, un estudio retrospectivo examinó el uso de vancomicina oral en la población pediátrica con CEP y los resultados mostraron una falta de eficacia para mejorar la fibrosis o los resultados clínicos.[157] Sin embargo, la importancia crítica de la relación homeostática entre el intestino, su microbiota y el hígado (el eje intestino-hígado) es indudable que justifica mayor investigación y una posible aplicación en la AILD.

Suplementación de zinc

Se demostró que la suplementación con zinc está asociada con una concentración sérica reducida de biomarcadores directos de fibrosis hepática, como AH, TIMP-1 y colágeno tipo IV en enfermedades hepáticas crónicas.[158] En un estudio retrospectivo que incluyó a 31 pacientes con HAI y CBP, se reveló que una concentración sérica de zinc de ≥70 µg/dL es eficaz para inhibir el desarrollo de CHC, y se supone que la supresión de la fibrosis desempeña un papel crucial en este efecto beneficioso.[159] Además, en pacientes con HAI, se ha demostrado que la suplementación con zinc mejora de forma segura los índices de fibrosis sérica mediante aumentos en MMP-2/-9 y MMP-9/TIMP-1.[71]

Conclusión

La lesión hepática en las enfermedades hepáticas autoinmunes (AILD) podría provocar la progresión de la fibrosis, lo que induciría cirrosis y morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado. Si bien la evidencia sugiere que la progresión de la fibrosis tiene valor pronóstico en pacientes con las AILD, el rendimiento de los marcadores de fibrosis sanguíneos convencionales debe validarse aún más en esta población. VCTE demuestra un rendimiento excelente en la evaluación de la fibrosis y la identificación de cirrosis en pacientes con AILD. Se demostró que la predniso(lo)na y los inmunomoduladores hacen retroceder la fibrosis y revierten la cirrosis en pacientes con HAI. En la CBP, el tratamiento con AUDC, AOC o fibratos conduce a la mejora o estabilización de la etapa de fibrosis. Existe una necesidad urgente de tratamientos médicos eficaces, incluidos los antifibróticos, en la CEP. El panorama emergente de agentes antifibróticos recientemente introducidos puede brindar esperanza para la cura tan necesaria para las personas que viven con AILD.

Abreviaturas

AAR, relación AST/ALT
Acc, precisión
AH, ácido hialurónico
AILD, enfermedades hepáticas autoinmunes
ALP, fosfatasa alcalina
ALT, alanina aminotransferasa
AOC, ácido obeticólico
APRI, índice de relación AST/plaquetas
AST, aspartato aminotransferasa
AUDC, ácido ursodesoxicólico
AUROC, área bajo la curva característica operativa del receptor
BAFF-R, receptor BAFF
BAFF, factor activador de células B
BGM, biglicano
CBP, colangitis biliar primaria
CCL, ligando de quimiocina CC
CCR2, receptor de quimiocina CC tipo 2
CCR5, receptor de quimiocina CC tipo 5

Célula NKT, célula T asesina natural
Célula Th0, célula T auxiliar
CEP, colangitis esclerosante primaria
CHC, carcinoma hepatocelular
CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo
CVC, cenicriviroc
CXCL, ligando de quimiocina C-X-C
ECA, ensayo controlado aleatorio
EGF, factor de crecimiento endotelial
ERM, elastografía por resonancia magnética
ERO, especies reactivas de oxígeno
FA, fibrosis avanzada (F≥3)
FXR, receptor farnesoide X
GGT, gamma-glutamil transferasa
Grado ALBI, grado Albúmina-Bilirrubina
HAI, hepatitis autoinmune
HSCs, células estrelladas hepáticas
IC, intervalo de confianza
IFN-γ, interferón-gamma
IL-1β, interleucina-1beta
Imágenes ARFI, imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica
IMC, índice de masa corporal
INR, ratio internacional normalizado
LOXL2, lisil oxidasa similar-2
LS, rigidez del hígado
LSM, medición de la rigidez del hígado
LSN, límite superior de lo normal
M2BP, proteína de unión a mac-2
MASLD, esteatosis hepática metabólica
MEC, matriz extracelular
MMP, metaloproteinasa de matriz
NF-κB, factor nuclear kappa B
NLR, índice de probabilidad negativo
NOX, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas
PIIINP, propéptido del procolágeno tipo III
PLR, índice de probabilidad positivo
PLT, recuento de plaquetas
PPAR, receptor activado por proliferador de peroxisomas
PPARα, receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas
PPARγ, receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas
PPARδ, receptor delta activado por proliferador de peroxisomas
PT, tiempo de protrombina
Puntuación ELF, puntuación mejorada de fibrosis hepática
Puntuación FIB-4, puntuación de Fibrosis-4
RDW, ancho de distribución de glóbulos rojos
Relación GPR, GGT y plaquetas
Relación RPR, RDW y recuento de plaquetas
RTE, elastografía tisular en tiempo real
SCFA, ácido graso de cadena corta
SF, fibrosis significativa (F≥2)
Sn, sensibilidad
Sp, especificidad
SWE, elastografía de ondas de corte
SWS, velocidad de onda de corte
TGF-β, factor de crecimiento transformante beta
TH, trasplante de hígado
TIMP-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa tipo 1
TLR, receptor tipo peaje
TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa
VAP-1, proteína de adhesión vascular-1
VCTE, elastografía transitoria controlada por vibración
VICM, vimentina citrulinada
VPN, valor predictivo negativo
VPP, valor predictivo positivo
YKL-40, quitinasa-3-como-1
α-2-macroglobulina, alfa-2-macroglobulina

Referencias

1. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. Digestive and Liver Disease 2010;42:51–4. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.04.009.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69.
3. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG 2015;110.
4. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. Hepatology 2004;39:1631–8. https://doi.org/10.1002/hep.20235.
5. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2009;51:161–7. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.02.026.
6. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. World Journal of Gastroenterology 2014;20:2515. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2515.
7. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996;110:848–57. https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608895.
8. Slooter CD, van den Brand FF, Lleo A, Colapietro F, Lenzi M, Muratori P, et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIHG

retrospective registry. Hepatology (Baltimore, Md) 2024;79:538–50. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000589.
9. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, et al. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. The American Journal of Gastroenterology 2023;118:232–42. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002070.
10. Janmohamed A, Trivedi PJ. Patterns of disease progression and incidence of complications in primary biliary cholangitis (PBC). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2018;34–35:71–83. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.06.002.
11. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md) 2000;32:1196–9. https://doi.org/10.1053/jhep.2000.20240.
12. Angulo P, Larson DR, Therneau TM, LaRusso NF, Batts KP, Lindor KD. Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis. The American Journal of Gastroenterology 1999;94:3310–3. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01543.x.
13. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. The American Journal of Gastroenterology 2007;102:107–14. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x.
14. Grattagliano I. Pathogenic role of oxidative and nitrosative stress in primary biliary cirrhosis. World Journal of Gastroenterology 2014;20:5746. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5746.
15. Czaja AJ. Targeting Apoptosis in Autoimmune Hepatitis. Digestive Diseases and Sciences 2014;59:2890–904. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3284-2.
16. Czaja AJ. Review article: chemokines as orchestrators of autoimmune hepatitis and potential therapeutic targets. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2014;40:261–79. https://doi.org/10.1111/apt.12825.
17. Marra F, Tacke F. Roles for Chemokines in Liver Disease. Gastroenterology 2014;147:577-594.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.043.
18. Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: Functional links and key pathways. Hepatology 2015;61:1066–79. https://doi.org/10.1002/hep.27332.
19. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis — Fact or fantasy? Hepatology 2006;43:S82–8. https://doi.org/10.1002/hep.20974.
20. Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2011;4:391–417. https://doi.org/10.1177/1756283x11413002.
21. Czaja AJ. Review article: the prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2014;39:385–406. https://doi.org/10.1111/apt.12592.
22. Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Cell Mediators of Autoimmune Hepatitis and Their Therapeutic Implications. Digestive Diseases and Sciences 2014;60:1528–42. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3473-z.
23. Seki E, De Minicis S, Österreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF-β signaling and hepatic fibrosis. Nature Medicine 2007;13:1324–32. https://doi.org/10.1038/nm1663.
24. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: Update. Hepatology 2008;48:322–35. https://doi.org/10.1002/hep.22306.
25. Liu C, Chen X, Yang L, Kisseleva T, Brenner DA, Seki E. Transcriptional Repression of the Transforming Growth Factor β (TGF-β) Pseudoreceptor BMP and Activin Membrane-bound Inhibitor (BAMBI) by Nuclear Factor κB (NF-κB) p50 Enhances TGF-β Signaling in Hepatic Stellate Cells. Journal of Biological Chemistry 2014;289:7082–91. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.543769.
26. Fox C, Furtwaengler A, Nepomuceno R, Krams S. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Liver 2001;21:272–9. https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2001.021004272.x.
27. Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. Chest 2000;118:503–8. https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503.
28. Breitkopf K, Godoy P, Ciuclan L, Singer M, Dooley S. TGF-β/Smad Signaling in the Injured Liver. Zeitschrift Für Gastroenterologie 2006;44:57–66. https://doi.org/10.1055/s-2005-858989.
29. Dooley S, ten Dijke P. TGF-β in progression of liver disease. Cell and Tissue Research 2011;347:245–56. https://doi.org/10.1007/s00441-011-1246-y.
30. Saiman Y, Friedman SL. The Role of Chemokines in Acute Liver Injury. Frontiers in Physiology 2012;3. https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00213.
31. Choi J, Selmi C, Leung PSC, Kenny TP, Roskams T, Gershwin ME. Chemokine and chemokine receptors in autoimmunity: the case of primary biliary cholangitis. Expert Review of Clinical Immunology 2016;12:661–72. https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147956.
32. Poulsen KL, Cajigas-Du Ross CK, Chaney JK, Nagy LE. Role of the chemokine system in liver fibrosis: a narrative review. Digestive Medicine Research 2022;5. https://doi.org/10.21037/dmr-21-87.
33. Bai J, Odin JA. Apoptosis and the liver: relation to autoimmunity and related conditions. Autoimmunity Reviews 2003;2:36–42. https://doi.org/10.1016/s1568-9972(02)00125-8.
34. Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic Body Engulfment by a Human Stellate Cell Line Is Profibrogenic. Laboratory Investigation 2003;83:655–63. https://doi.org/10.1097/01.lab.0000069036.63405.5c.
35. Zhan S-S, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosisin vivo. Hepatology 2006;43:435–43. https://doi.org/10.1002/hep.21093.
36. Hayashi H, Sakai T. Biological Significance of Local TGF-β Activation in Liver Diseases. Frontiers in Physiology 2012;3. https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00012.
37. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vílchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2002;37:723–9. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00266-0.
38. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Burrows PC, McMahon RFT, Warnes TW. Oxidant stress in type I autoimmune hepatitis: the link between necroinflammation and fibrogenesis? Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 2004;1689:182–9. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.01.005.
39. Beyazit Y, Kocak E, Tanoglu A, Kekilli M. Oxidative stress might play a role in low serum vitamin D associated liver fibrosis among patients with autoimmune hepatitis. Digestive Diseases and Sciences 2015;60:1106–8. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3526-y.
40. Kawamura K, Kobayashi Y, Kageyama F, Kawasaki T, Nagasawa M, Toyokuni S, et al. Enhanced hepatic lipid peroxidation in patients with primary biliary cirrhosis. The American Journal of Gastroenterology 2000;95:3596–601. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03300.x.
41. Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, Burrows PC, McMahon RFT, Jain SK, et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. Biochimica et Biophysica Acta 2003;1637:142–50. https://doi.org/10.1016/s0925-4439(02)00225-9.
42. De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. Archives of Biochemistry and Biophysics 2007;462:266–72. https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.04.016.
43. Liwinski T, Casar C, Ruehlemann MC, Bang C, Sebode M, Hohenester S, et al. A disease-specific decline of the relative abundance of Bifidobacterium in patients with autoimmune hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2020;51:1417–28. https://doi.org/10.1111/apt.15754.
44. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. The Journal of Physiology 2012;590:447–58. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219691.
45. Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. Hepatology Research 2012;43:139–46. https://doi.org/10.1111/j.1872-034x.2012.01088.x.
46. Sánchez B, Hevia A, González S, Margolles A. Interaction of Intestinal Microorganisms with the Human Host in the Framework of Autoimmune Diseases. Frontiers in Immunology 2015;6. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00594.

47. Shalaby N, Samocha-Bonet D, Kaakoush NO, Danta M. The Role of the Gastrointestinal Microbiome in Liver Disease. Pathogens (Basel, Switzerland) 2023;12. https://doi.org/10.3390/pathogens12091087.
48. Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2015;8:5153–60.
49. Lou J, Jiang Y, Rao B, Li A, Ding S, Yan H, et al. Fecal Microbiomes Distinguish Patients With Autoimmune Hepatitis From Healthy Individuals. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2020;10:342. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00342.
50. Elsherbiny NM, Rammadan M, Hassan EA, Ali ME, El-Rehim ASA, Abbas WA, et al. Autoimmune Hepatitis: Shifts in Gut Microbiota and Metabolic Pathways among Egyptian Patients. Microorganisms 2020;8. https://doi.org/10.3390/microorganisms8071011.
51. Wei Y, Li Y, Yan L, Sun C, Miao Q, Wang Q, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. Gut 2020;69:569–77. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317836.
52. Cheng Z, Yang L, Chu H. The Gut Microbiota: A Novel Player in Autoimmune Hepatitis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2022;12:947382. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.947382.
53. Lammert C, Shin AS, Xu H, Hemmerich C, O'Connell TM, Chalasani N. Short-chain fatty acid and fecal microbiota profiles are linked to fibrosis in primary biliary cholangitis. FEMS Microbiology Letters 2021;368. https://doi.org/10.1093/femsle/fnab038.
54. Tang R, Wei Y, Li Y, Chen W, Chen H, Wang Q, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. Gut 2018;67:534–41. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313332.
55. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. Gut 2016;65:1681 LP – 1689. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311004.
56. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, Nygård S, Vesterhus M, Høivik ML, et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. Gut 2017;66:611–9.
57. Arthur MJP. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 2000;279:G245–9.
58. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, Snijders RJALM, Takahashi A, Gatselis NK, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. JHEPReport 2023;5. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100778.
59. Lytvyak E, Montano-Loza AJ. Patients with autoimmune hepatitis and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease do not exhibit worse liver outcomes. EASL SLD Summit 2023 Abstract Book, Prague, Czechia: n.d., p. 134–5.
60. Lytvyak E, Dieleman LA, Montano-Loza AJ. A249 FREQUENCY AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS. J Can Assoc Gastroenterol 2020;3:126–7. https://doi.org/10.1093/jcag/gwz047.248.
61. Kaviani R, Wong Y, Shreekumar D, Mason A, Montano Loza A, Lytvyak E. A293 PREVALENCE OF METABOLIC ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE AND ITS IMPACT ON ADVERSE OUTCOMES IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS PATIENTS. J Can Assoc Gastroenterol 2024;7:237–8. https://doi.org/10.1093/jcag/gwad061.293.
62. Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: a cross validated retrospective assessment. Hepatology 2006;44:1564–71.
63. Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. Journal of Hepatology 2012;56:218–24. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.031.
64. Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M, et al. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver 2005;25:420–8. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01087.x.
65. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology (Baltimore, Md) 2010;51:201–9. https://doi.org/10.1002/hep.23279.
66. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. Annals of Hepatology 2016;15:7–16. https://doi.org/10.5604/16652681.1184191.
67. Bloom A, Bloom S, Silva H, Nicoll AJ, Sawhney R. Zinc supplementation and its benefits in the management of chronic liver disease: An in-depth literature review. Annals of Hepatology n.d. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100549.
68. Lee SR. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2018;2018:9156285. https://doi.org/10.1155/2018/9156285.
69. Franklin RB, Costello LC. The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers. Journal of Cellular Biochemistry 2009;106:750–7. https://doi.org/10.1002/jcb.22049.
70. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, et al. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 2014;55:147–52. https://doi.org/10.3164/jcbn.14-33.
71. Moriya K, Nishimura N, Namisaki T, Takaya H, Sawada Y, Kawaratani H, et al. Zinc Administration and Improved Serum Markers of Hepatic Fibrosis in Patients with Autoimmune Hepatitis. Journal of Clinical Medicine 2021;10. https://doi.org/10.3390/jcm10112465.
72. Udomsinprasert W, Jittikoon J. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. Biomedicine & Pharmacotherapy 2019;109:1351–60. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.140.
73. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. Journal of Endocrinology 2009;200:207.
74. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. Digestive Diseases and Sciences 2014;59:3035–42. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3267-3.
75. Ebadi M, Rider E, Tsai C, Wang S, Lytvyak E, Mason A, et al. Prognostic Significance of Severe Vitamin D Deficiency in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. Nutrients 2023;15. https://doi.org/10.3390/nu15030576.
76. Ebadi M, Ip S, Lytvyak E, Asghari S, Rider E, Mason A, et al. Vitamin D Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Nutrients 2022;14. https://doi.org/10.3390/nu14040878.
77. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Lytvyak E, Mason A, Czaja AJ, et al. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2019;49:173–82. https://doi.org/10.1111/apt.15029.
78. Agmon-Levin N, Kopilov R, Selmi C, Nussinovitch U, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, et al. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. Immunologic Research 2015;61:141–6. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8594-0.
79. Chen H, Shen Y, Wu S-D, Zhu Q, Weng C-Z, Zhang J, et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis. World Journal of Gastroenterology 2023;29:5503–25. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i39.5503.
80. Dong B, Chen Y, Lyu G, Yang X. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. Frontiers in Immunology 2022;13:892454. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.892454.
81. Joshita S, Umemura T, Ota M, Tanaka E. AST/platelet ratio index associates with progression to hepatic failure and correlates with histological fibrosis stage in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Journal of Hepatology 2014;61:1443–5. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.036.

82. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. J Hepatol 2014;60:1249–58. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.029.
83. Avcioğlu U, Eruzun H, Ustaoğlu M. The gamma-glutamyl transferase to platelet ratio for noninvasive evaluation of liver fibrosis in patients with primary biliary cholangitis. Medicine 2022;101:e30626. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000030626.
84. Trivedi PJ, Muir AJ, Levy C, Bowlus CL, Manns MP, Lu X, et al. Inter- and Intra-individual Variation, and Limited Prognostic Utility, of Serum Alkaline Phosphatase in a Trial of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association 2021;19:1248–57. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.032.
85. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46:32–6. https://doi.org/10.1002/hep.21669.
86. Martinez M, Lammert C, Chalasani N, Vuppalanchi R. Role of FibroScan® and FIB-4 for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Primary Biliary Cirrhosis: 2060. Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG 2015;110.
87. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. Journal of Hepatology 2013;59:236–42. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.016.
88. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010;59:1245–51. https://doi.org/10.1136/gut.2009.203166.
89. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 2004;127:1704–13. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052.
90. Gungoren MS, Efe C, Kav T, Akbiyik F. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis (ELF) test for significant fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. Journal of Laboratory and Precision Medicine; Vol 3 (March 2018): Journal of Laboratory and Precision Medicine 2018.
91. Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, Tsuji Y, Suzuki J, Shibamoto A, et al. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. Medicine 2021;100:e27403. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027403.
92. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrumpf E, Nygård S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md) 2015;62:188–97. https://doi.org/10.1002/hep.27825.
93. de Vries EMG, Färkkilä M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver 2017;37:1554–61. https://doi.org/10.1111/liv.13402.
94. Kim SG, Kim YM, Choi JY, Han J-Y, Jang JW, Cho S-H, et al. Oltipraz therapy in patients with liver fibrosis or cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial†. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011;63:627–35. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01259.x.
95. Carmona-Cuenca I, Roncero C, Sancho P, Caja L, Fausto N, Fernández M, et al. Upregulation of the NADPH oxidase NOX4 by TGF-beta in hepatocytes is required for its pro-apoptotic activity. Journal of Hepatology 2008;49:965–76. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.021.
96. Paladino N, Flores AC, Fainboim H, Schroder T, Cuarterolo M, Lezama C, et al. The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined levels of TGF-β1. Clinical Immunology 2010;134:305–12. https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.11.004.
97. Muir A, Goodman Z, Bowlus C, Caldwell S, Invernizzi P, Luketic V, et al. Serum Lysyl Oxidase-Like-2 (SLOXL2) Levels Correlate with Disease Severity in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. Journal of Hepatology 2016;64:S428–S428.
98. Vesterhus M, Nielsen MJ, Hov JR, Saffioti F, Manon-Jensen T, Leeming DJ, et al. Comprehensive assessment of ECM turnover using serum biomarkers establishes PBC as a high-turnover autoimmune liver disease. JHEP Reports : Innovation in Hepatology 2021;3:100178. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100178.
99. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound in Medicine & Biology 2003;29:1705–13. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
100. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. Journal of Hepatology 2016;65:769–75. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.023.
101. Paranaguá-Vezozzo DC, Benedita Terrabuio DR, Reinoso-Pereira GL, Moutinho R, Kioko Ono S, Walwyn Salas V, et al. Liver elastography can predict degree of advanced fibrosis for autoimmune hepatitis in biochemical remission. JGH Open : An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology 2023;7:272–7. https://doi.org/10.1002/jgh3.12865.
102. Llovet L-P, Gratacós-Ginès J, Téllez L, Gómez-Outomuro A, Navascués CA, Riveiro-Barciela M, et al. Noninvasive Prediction of Outcomes in Autoimmune Hepatitis-Related Cirrhosis. Hepatology Communications 2022;6:1392–402. https://doi.org/10.1002/hep4.1889.
103. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118–24.
104. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:441–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03585.x.
105. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198–208. https://doi.org/10.1002/hep.25599.
106. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2022;77:1545–53. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.017.
107. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2014;146:970–6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.030.
108. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrivé L, Rieger T, Hartl J, et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. PloS One 2016;11:e0164224. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164224.
109. Chazouillères O, Schramm C, Trivedi PJ, Bellet J, Sorbier AM du, Thorburn D, et al. Prospective validation of the prognostic value of liver stiffness assessed by Fibroscan in primary sclerosing cholangitis: final results of the FICUS study. Journal of Hepatology 2024;80:S5-6. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(24)00431-8.
110. Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxì A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011;33:1350–60. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04668.x.
111. Romanque P, Stickel F, Dufour J. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. Liver International 2008;28:1177–8. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01743.x.
112. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. Diagnostic and Interventional Imaging 2013;94:515–34. https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.02.005.
113. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, et al. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for

hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. PLOS ONE 2019;14:e0212771-.
114. Zhang D-K, Chen M, Liu Y, Wang R-F, Liu L-P, Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. Clin Radiol 2014;69:836–40. https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.03.019.
115. Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, et al. Comparison between real-time tissue elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology Research 2017;47:1252–9. https://doi.org/10.1111/hepr.12861.
116. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Liver. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2014;22:433–46. https://doi.org/10.1016/j.mric.2014.05.001.
117. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association 2015;13:440-451.e6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046.
118. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Sadoughi N, Janssen H, Feld JJ, Fischer S, et al. The development and validation of magnetic resonance elastography for fibrosis staging in primary sclerosing cholangitis. European Radiology 2019;29:1039–47.
119. Reiter R, Shahryari M, Tzschätzsch H, Klatt D, Siegmund B, Hamm B, et al. Spatial heterogeneity of hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis vs. viral hepatitis assessed by MR elastography. Scientific Reports 2021;11:9820. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89372-4.
120. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016;31:1184–90. https://doi.org/10.1111/jgh.13263.
121. Parrelli JM, Meisler N, Cutroneo KR. Identification of a glucocorticoid response element in the human transforming growth factor beta 1 gene promoter. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 1998;30:623–7. https://doi.org/10.1016/s1357-2725(98)00005-3.
122. Bolkenius U, Hahn D, Gressner AM, Breitkopf K, Dooley S, Wickert L. Glucocorticoids decrease the bioavailability of TGF-β which leads to a reduced TGF-β signaling in hepatic stellate cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 2004;325:1264–70. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.164.
123. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. Journal of Leukocyte Biology 1996;60:563–72. https://doi.org/10.1002/jlb.60.5.563.
124. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. Annals of Internal Medicine 1997;127:981–5. https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00006.
125. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2004;40:646–52. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.009.
126. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2018;68:754–63. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020.
127. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JCE, Karajeh MA, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. The American Journal of Gastroenterology 2015;110:993–9. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.139.
128. Valera JM, Smok G, Márquez S, Poniachik J, Brahm J. [Histological regression of liver fibrosis with immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis]. Gastroenterologia y hepatologia 2011;34:10–5. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.10.003.
129. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clinical Science (London, England : 1979) 2011;121:523–44. https://doi.org/10.1042/CS20110184.
130. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. Hepatology (Baltimore, Md) 1999;30:1381–6. https://doi.org/10.1002/hep.510300603.
131. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. The New England Journal of Medicine 1991. https://doi.org/10.1056/NEJM199105303242204.
132. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md) 1994. https://doi.org/S0270913994001394 [pii].
133. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis [see comments]. Gastroenterology 1994;106:1284–90.
134. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. Journal of Hepatology 2000;32:561–6. http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80216-0.
135. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon R-E, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2005;128:297–303. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.009.
136. Wang R, Lin Q, Lu Z, Wen H, Hu F, You J, et al. Immunosuppression induces regression of fibrosis in primary biliary cholangitis with moderate-to-severe interface hepatitis. Journal of Autoimmunity 2024;143:103163. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103163.
137. Arizumi T, Tazuma S, Nakazawa T, Isayama H, Tsuyuguchi T, Takikawa H, et al. The association of Udca treatment with long-term outcome and biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology, vol. 72, WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2020, p. 74A-75A.
138. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. The New England Journal of Medicine 1997;336:691–5. https://doi.org/10.1056/NEJM199703063361003.
139. Sinakos E, Marschall HU, Kowdley KV, Befeler A, Keach J, Lindor K. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression. Hepatology 2010;52:197–203. https://doi.org/10.1002/hep.23631.
140. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. Journal of Hepatology 2015;62:S25-37. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023.
141. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. The New England Journal of Medicine 2016;375:631–43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840.
142. Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, Parés A, Forman LM, Drenth JPH, et al. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association 2020;18:1170-1178.e6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.050.
143. Sorda JA, González Ballerga E, Barreyro FJ, Avagnina A, Carballo P, Paes de Lima A, et al. Bezafibrate therapy in primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: a longitudinal study of paired liver biopsies at 5 years of follow up. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2021;54:1202–12. https://doi.org/10.1111/apt.16618.
144. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. The New England Journal of Medicine 2018;378:2171–81. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519.
145. Muir AJ, Levy C, Janssen HLA, Montano-Loza AJ, Shiffman ML, Caldwell S, et al. Simtuzumab for Primary Sclerosing Cholangitis: Phase 2 Study Results With Insights on the Natural History of the

Disease. Hepatology (Baltimore, Md) 2019;69:684–98. https://doi.org/10.1002/hep.30237.
146. Eksteen B, Bowlus CL, Montano-Loza AJ, Lefebvre E, Fischer L, Vig P, et al. Efficacy and Safety of Cenicriviroc in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: PERSEUS Study. Hepatology Communications 2021;5:478–90. https://doi.org/10.1002/hep4.1619.
147. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell S, Shiffman ML, Landis C, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md) 2019;70:788–801. https://doi.org/10.1002/hep.30509.
148. Trauner M, Levy C, Tanaka A, Goodman Z, Thorburn D, Joshi D, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of cilofexor in patients with non-cirrhotic primary sclerosing cholangitis (PRIMIS). Journal of Hepatology 2023;78:S12–3. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(23)00454-3.
149. Hirshfield G, Kowdley K, Trauner M, Trivedi P, Lefebvre E, Schaub J, et al. Oral αvβ6/αvβ1 integrin inhibition in primary sclerosing cholangitis: 12-week interim safety and efficacy analysis of integrispsc, a phase 2a trial of bexotegrast. AASLD The Liver Meeting 2023 Late-Breaking Abstracts, 2023.
150. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2024;390:783–94. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312100.
151. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2024;390:795–805. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306185.
152. Lalor PF, Edwards S, McNab G, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Vascular Adhesion Protein-1 Mediates Adhesion and Transmigration of Lymphocytes on Human Hepatic Endothelial Cells1. The Journal of Immunology 2002;169:983–92. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.2.983.
153. Hirschfield GM, Arndtz K, Kirkham A, Chen Y-Y, Fox R, Rowe A, et al. Vascular adhesion protein-1 blockade in primary sclerosing cholangitis: Open-label, multicenter, single-arm, phase II trial. Hepatology Communications 2024;8.
154. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Hansen BA. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2007;13:3232–6. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i23.3232.
155. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. JHEP Rep 2020;2:100123. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100123.
156. Halliday N, Dyson JK, Thorburn D, Lohse AW, Heneghan MA. Review article: experimental therapies in autoimmune hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2020;52:1134–49. https://doi.org/10.1111/apt.16035.
157. Deneau MR, Mack C, Mogul D, Perito ER, Valentino PL, Amir AZ, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. Hepatology 2021;73:1061–73. https://doi.org/10.1002/hep.31560.
158. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Hibi T. Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1: A pilot study. Hepatology Research : The Official Journal of the Japan Society of Hepatology 2007;37:405–9. https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00065.x.
159. Hosui A, Kimura E, Abe S, Tanimoto T, Onishi K, Kusumoto Y, et al. Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma. Nutrients 2018;10. https://doi.org/10.3390/nu10121955.
160. Fujita K, Oura K, Tadokoro T, Nakahara M, Tani J, Morishita A, et al. Prognosis of probable autoimmune hepatitis patients: a single-center study in Japan. Internal and Emergency Medicine 2021;16:2155–62. https://doi.org/10.1007/s11739-021-02720-0.
161. Anastasiou OE, Büchter M, Baba HA, Korth J, Canbay A, Gerken G, et al. Performance and Utility of Transient Elastography and Non-Invasive Markers of Liver Fiibrosis in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Single Centre Experience. Hepat Mon 2016;16:e40737. https://doi.org/10.5812/hepatmon.40737.
162. Zachou K, Lygoura V, Arvaniti P, Giannoulis G, Gatselis NK, Koukoulis GK, et al. FibroMeter scores for the assessment of liver fibrosis in patients with autoimmune liver diseases. Annals of Hepatology 2021;22:100285. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.013.
163. Cylwik B, Bauer A, Gruszewska E, Gan K, Kazberuk M, Chrostek L. The Diagnostic Value of FibroTest and Hepascore as Non-Invasive Markers of Liver Fibrosis in Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). J Clin Med 2023;12:7552. https://doi.org/10.3390/jcm12247552.
164. Manesis EK, Schina M, Vafiadis I, Gatos I, Theotokas J, Zoumpoulis P, et al. Liver stiffness measurements by 2-dimensional shear wave elastography compared to histological and ultrasound parameters in primary biliary cholangitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2021;56:1187–93. https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1928277.
165. Roccarina D, Saffioti F, Rosselli M, Marshall A, Pinzani M, Thorburn D. Utility of ElastPQ point-shear wave elastography in the work-up of patients with primary sclerosing cholangitis. JHEP Reports 2023;5. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100873.
166. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)--a new modality for the evaluation of liver fibrosis. Med Ultrason n.d.;12:26–31.
167. Wang J, Malik N, Yin M, Smyrk TC, Czaja AJ, Ehman RL, et al. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. World Journal of Gastroenterology 2017;23:859–68. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.859.
168. Osman KT, Maselli DB, Idilman IS, Rowan DJ, Viehman JK, Harmsen WS, et al. Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis. Journal of Clinical Gastroenterology 2021;55.

Fibrosis Hepática en Esteatosis Hepática Metabólica: Patogenia y Aspectos Clínicos

Autores:
Marco Arrese,*, Daniel Cabrera,*, Luis Antonio Díaz,*, Juan Pablo Arab.*,**

Introducción

La esteatosis hepática metabólica (MASLD), anteriormente conocida como enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD),[1] es actualmente la enfermedad hepática crónica más prevalente en todo el mundo. La prevalencia global de MASLD se estima en 32% de la población general, con variaciones significativas entre regiones y tendencias crecientes.[3–6] Dada su estrecha asociación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), los pacientes con estas afecciones exhiben una prevalencia muy alta de MASLD y su forma más agresiva, la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). Varios estudios sugieren que hasta 90% de los sujetos con obesidad severa y 70% de los pacientes con DMT2 se ven afectados por MASLD con una prevalencia estimada de MASH de 60% y 40% respectivamente.[6,7] Si bien solo una minoría de pacientes progresa a una enfermedad hepática crónica avanzada, la alta prevalencia de MASLD contribuye significativamente a la carga global de cirrosis, carcinoma hepatocelular y trasplante de hígado.[8–10] Además, MASLD se asocia con enfermedades cardiovasculares y cánceres extrahepáticos, aunque la naturaleza causal de estas asociaciones sigue sin estar clara.[11,12] Es de destacar que el grado de fibrosis hepática es el principal determinante de la mortalidad en sujetos con MASLD[13,14] y es por ello que los mecanismos subyacentes a la fibrosis hepática son relevantes para revelar nuevos objetivos terapéuticos. En este capítulo, nuestro objetivo es resumir datos recientes sobre conceptos sobre la fisiopatología general de MASLD con enfoque en la fibrogénesis hepática. En particular, describimos las peculiaridades conocidas de este proceso en el contexto de MASLD/MASH y las conexiones entre los mecanismos proinflamatorios y profibrogénicos con énfasis en las funciones emergentes de diferentes tipos de células reveladas por tecnologías desarrolladas recientemente (p. ej., transcriptómica de células únicas, modelos experimentales *in vitro* [p. ej., organoides], citometría de masas y otros enfoques).[15,16] También en este contexto se presentan algunas consideraciones clínicas sobre la estadificación de la fibrosis hepática en MASLD, así como las perspectivas terapéuticas del tratamiento antifibrótico.

*Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
**Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA.

Información de financiamiento: este artículo fue apoyado parcialmente por el gobierno de Chile a través del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1241450 a MA, 1200227 a JPA y 1211129 a DC).

Fisiopatología de MASLD: una visión sinóptica

En los últimos años, se han realizado importantes avances en la fisiopatología de MASLD.[17,18] MASLD abarca una variedad de alteraciones histológicas hepáticas que incluye la esteatosis hepática aislada y la esteatohepatitis o MASH, la forma más agresiva de la enfermedad, que está presente en 10 a 20% de los pacientes MASLD.[19] MASH se asocia con la muerte hepatocelular y señales inflamatorias, que conducen a la activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs) y al desarrollo de fibrosis. Por lo tanto, el conocimiento de los factores críticos que desencadenan la inflamación y promueven la transición de la esteatosis a la esteatohepatitis y el desarrollo de fibrosis es clave para el desarrollo de terapias dirigidas.

MASLD resulta de la interacción de varios procesos patogénicos complejos, que pueden ocurrir en paralelo o secuencialmente, con intensidad variable a lo largo del tiempo y en todo el espectro de la enfermedad.[20] Esta variación explica la considerable heterogeneidad de la enfermedad.[21] La acumulación excesiva de lípidos en forma de gotitas de lípidos macrovesiculares en los hepatocitos se debe a varios mecanismos. La resistencia a la insulina (RI) se considera una afección sistémica patogénica clave en la patogenia de MASLD. La RI se caracteriza por una respuesta inferior a la esperada a la acción de la insulina en los tejidos sensibles a esta hormona (es decir, tejido adiposo, hígado y músculo), aunque el sitio principal de la RI en MASLD es controvertido.[22] La visión adipocéntrica de la patogénesis de MASLD indica que, al expandirse, el tejido adiposo se vuelve disfuncional y resistente a la insulina, lo que favorece la lipólisis y aumenta la liberación de ácidos grasos libres (FFA) al torrente sanguíneo.[23] Esto determina un desbordamiento de FFA hacia el hígado, una mayor captación hepática de FFA y una mayor disponibilidad de sustratos para la formación de macrogotas de lípidos.[20] Es de destacar que los transportadores de ácidos grasos como la proteína translocasa de ácidos grasos CD36 y la proteína transportadora de ácidos grasos 2 (FATP2) y FATP5 se han encontrado regulados al alza en MASLD experimental.[24] Además, la RI hepática conduce a una regulación positiva de la lipogénesis *de novo*, principalmente a través de mayor actividad de la proteína 1c de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP-1c), el cual contribuye aún más a la acumulación de grasa en las células del hígado.[25-29] Otros mecanismos que contribuyen en menor medida a la fisiopatología de MASLD son la disminución de la oxidación de ácidos grasos (FAO), la disminución del catabolismo de LD o la alteración de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).[24]

Una vez que se produce la esteatosis hepática, algunos individuos, por razones aún no claras, desarrollan esteatohepatitis, que se caracteriza por diversos grados de lesión hepatocelular e inflamación.[30-32] La inflamación se desencadena principalmente por una lesión letal o sub letal de los hepatocitos resultante de la acumulación de lípidos tóxicos (es decir, aumento del contenido de ácidos grasos saturados, ceramidas, colesterol libre, esfingolípidos y glicerofosfolípidos), un fenómeno conocido como lipotoxicidad.[33] La lipotoxicidad conduce al estrés celular (es decir, estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial) y daño y, en última instancia, muerte celular a través de diversos mecanismos que incluyen estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial, regulación positiva de los procesos autofágicos y alteración de la función lisosomal.[30–32] La apoptosis se considera el modo predominante de muerte celular en MASLD[34] y ocurre debido a la activación tanto extrínseca (mediada por receptores de muerte) como intrínseca (mitocondrial).[34,35] Otras formas de muerte celular, incluidas la necroptosis, la piroptosis y la ferroptosis, pueden estar implicadas en la MASLD, pero su papel preciso no está suficientemente caracterizado.[36] El daño y la muerte celular determinan la permeabilización de la membrana y la liberación del contenido citoplasmático al medio extracelular. Muchas de las moléculas liberadas operan como patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y contribuyen al desencadenamiento de una inflamación estéril mediante la activación de macrófagos residentes y otras células inmunes residentes en los tejidos y la promoción del reclutamiento de células mieloides de la sangre periférica.[31,32] Algunos ejemplos de DAMPs son el ADN mitocondrial, el ácido úrico, proteinas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), histonas y proteínas de choque térmico.[37] La aparición de una activación inmune aumenta aún más la muerte celular y determina, junto con las señales originadas por los hepatocitos, la posterior activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs) que desencadenan mecanismos de fibrogénesis hepáti-

ca y, en última instancia, favorecen la progresión de la enfermedad.[31,38,39]

Mecanismos moleculares de la fibrogénesis hepática

Papel de las células estrelladas hepáticas

La fibrogénesis hepática se puede definir como una acumulación anormal de componentes de la matriz extracelular (MEC) de alta densidad en respuesta a una lesión hepática aguda o crónica.[40] Esta se considera como una respuesta estereotipada de curación de heridas al daño hepático de cualquier etiología que, si persiste; puede conducir al desarrollo de una marcada distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos regenerativos (es decir, cirrosis) que pueden conducir al desarrollo de hipertensión portal y, eventualmente, a insuficiencia hepática.[41] Además, se considera el desarrollo de carcinoma hepatocelular debido a la progresión de la enfermedad hepática.[42] Los modelos experimentales en animales *in vivo* e *in vitro*, han sido cruciales para dar forma al conocimiento actual sobre la fibrogénesis hepática.[43] Los estudios básicos habían revelado el papel principal de los miofibroblastos (MF), [es decir, células positivas para la α actina del músculo liso (αSMA), capaces de producir colágeno fibrilar y otras proteínas de la MEC] en este proceso patológico.[44] Estas células se originan principalmente a partir de HSCs, que se encuentran en un estado inactivo en el espacio de Disse y sufren cambios fenotípicos y genotípicos cuando se produce daño a los hepatocitos.[45,46] Otros tipos de células (p. ej., fibroblastos portales, células precursoras derivadas de la médula ósea, células mesoteliales) pueden contribuir a toda la población de células fibrogénicas en las enfermedades hepáticas crónicas, como se muestra en estudios clínicos y básicos, pero su papel en la fibrogénesis hepática es probablemente menor y mucho menos comprendido.[47] Una posible excepción es el contexto de lesión biliar y fibrosis, donde los fibroblastos portales pueden desempeñar un papel más predominante.[48]

La función principal de las HSCs parece ser servir como células almacenadoras de vitamina A.[46] Sin embargo, en el pasado reciente se ha divulgado su papel en algunos aspectos de la fisiología hepática, en la regulación de la masa y la zonación del hígado, a través del control de la proliferación hepática mediante la secreción de factores de crecimiento como la neurotrofina-3 (NTF3).[49] La aparición de una lesión hepática determina la activación de las HSCs, que comprende una compleja cascada de eventos que implica la estimulación paracrina mediante un amplio repertorio de sustancias liberadas por las células vecinas, incluidos los hepatocitos dañados y apoptóticos, células de Kupffer activadas (KCs), células epiteliales de los conductos biliares, plaquetas y células endoteliales sinusoidales.[45,50] Estas señales paracrinas están mediadas por varias moléculas que incluyen, entre otras, factores de crecimiento [p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento transformante beta (TGF)-β1], quimiocinas, adipocinas y factores proangiogénicos.[31] Tras la activación, las HSCs regulan a la baja la producción de factores de transcripción adipogénicos y pierden sus gotas de lípidos que almacenan retinoides y se vuelven altamente proliferativas y resistentes a la apoptosis, adquieren propiedades contráctiles y producen activamente componentes de la MEC, principalmente colágeno fibrilar tipo I y tipo III.[46] Además, las HSCs producen inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs), que hacen que la eliminación de los colágenos fibrilares sea menos eficiente.[31,45] El TGF-β1 se considera una citocina clave en la inducción de esta respuesta, aunque el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) también desempeñan un papel.[50] Además, las HSCs pueden liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria liberando sustancias quimioatrayentes como CCL2 y CCL21, así como IL-1β, contribuir a la angiogénesis liberando mediadores como VEGF, angiopoyetina-1 o -2, ligandos Hedgehog o PDGF.[16,39,46] Las HSCs también pueden interactuar con las HSCs circundantes de forma autocrina/paracrina lo que amplifican ellas mismas y con fibrogénesis.[51] Esta plétora de fenómenos da como resultado la perpetuación de un círculo vicioso crónico de inflamación y depósito excesivo de MEC. El tejido cicatricial, que primero se acumula en el espacio de Disse, reduce el diámetro sinusoidal y conduce a fibrosis pericelular y formación de tabiques fibróticos.[40] Tras el mantenimiento de la lesión hepática, se producen cambios estructurales importantes, incluido el engrosamiento de los tabiques fibróticos, la capilarización de los sinusoides, así como respuestas angiogénicas y regenerativas con formación de nódulos que distorsionan aún más

la arquitectura del hígado y pueden progresar a cirrosis.[40,52] Es importante destacar que la terminación de la lesión hepática en curso da como resultado la regresión de la fibrosis hepática, que se acompaña de una reducción o pérdida de las HSCs activadas.[50] Por lo tanto, comprender los mecanismos de desactivación y/o reducción de las HSCs fibrogénicas es crucial, ya que esto puede revelar vías celulares susceptibles de modulación farmacológica, como se ha demostrado de forma experimental.[53,54]

Entre los avances recientes en el campo de los mecanismos básicos de la fibrosis, cabe mencionar que las técnicas moleculares modernas (p. ej., transcriptómica unicelular, análisis de proteoma, datos de secuenciación espacial y de un solo núcleo de ARN) han descubierto la existencia de una marcada heterogeneidad entre las HSCs anteriormente consideradas una población celular homogénea.[55] Por lo tanto, están presentes diferentes subtipos de HSCs en el hígado normal como en el lesionado, lo que parece ser relevante para la función hepática normal, la fibrogénesis excesiva o incluso la transformación maligna.[55-57] Otro avance importante es el reconocimiento de la comunicación intercelular mediada por vesículas extracelulares (VEs), que son estructuras rodeadas de membrana liberadas por las células en respuesta a una lesión y que pueden contener múltiples cargas (p. ej., microARN, ADN, citocinas e integrinas).[58] Por lo tanto, las VEs pueden determinar la activación de macrófagos, células endoteliales y HSCs, promoviendo y orquestando respuestas proinflamatorias, angiogénicas y fibróticas.[58] De hecho, una mejor comprensión de esta interferencia entre células epiteliales, mieloides y mesenquimales en la fibrosis hepática parece ser clave para lograr avances terapéuticos en el campo de la fibrogénesis hepática.[59,60]

Papel de las células inmunes y el inmunoambiente

La cascada de eventos que conducen a la activación de las HSC es compleja y difícil de desentrañar. El papel de las células inmunitarias es fundamental, ya que orquestan la inflamación del hígado y el resultado de la lesión hepática, ya sea amplificando eventos patológicos que incluyen la promoción de la fibrosis o activando mecanismos de resolución.[30,39,61] En el contexto de una lesión hepática crónica, una gran cantidad de células inmunes (p. ej., macrófagos residentes y reclutados, neutrófilos, células dendríticas, células asesinas naturales y células linfoides, incluidas células linfoides innatas, células T con características autoagresivas y poblaciones de células T no convencionales) están en interacción compleja con hepatocitos y HSCs a través de quimiocinas y citocinas.[39,62] Los macrófagos, tanto residentes (es decir, células de Kupffer) como células derivadas de monocitos de la médula ósea reclutadas en el hígado después de una lesión celular, son clave en la promoción de la fibrosis mediante la estimulación de las HSCs de forma paracrina mediada por citocinas.[62] Las principales citocinas secretadas por macrófagos incluyen TGFβ, TNFα y PDGF, aunque las células derivadas de monocitos secretan sustancias adicionales que estimulan aún más la migración y el reclutamiento de HSCs [p. ej., ligando 2 de quimiocina con motivo C-C (CCL2), ligando 5 de quimiocina con motivo C-C y fosfoproteína 1 secretada (SPP1), también conocida como oteopontina)].[16] Tras la lesión, se reclutan y activan células inmunitarias adicionales, lo que altera el microambiente inmunitario del hígado y crea una intrincada red inflamatoria que promueve el inicio de la fibrogénesis hepática y dicta el resultado del daño hepático y, finalmente, el desarrollo del cáncer de hígado.[42,63–66] Es de destacar que, como se mencionó anteriormente, las tecnologías unicelulares han revelado una marcada heterogeneidad en la activación de las células inmunitarias en relación con los estados patológicos y la organización espacial dentro del hígado con complejos circuitos de comunicación celular.[31,39] Una descripción detallada de las células inmunitarias implicadas en la respuesta a la lesión hepática está más allá del alcance de este capítulo y se remite al lector a revisiones exhaustivas recientes sobre el tema.[39,61,67,68]

Peculiaridades de la fibrogénesis hepática en MASLD

Los mecanismos moleculares descritos en la sección anterior son generales y aplicables al contexto de MASLD.[15,16] Sin embargo, como enfermedad multisistémica, MASLD se asocia con alteraciones que modifican la homeostasis de múltiples órganos que pueden modular la progresión de la enfermedad hepática.[69] Así, el hígado esteatósico está sometido a múltiples insultos paralelos procedentes de fuentes extrahepáticas, principalmente del tejido adiposo, intestino y músculo.[70] Por otro lado, los fenómenos intrahepáticos presentan algunos

matices relacionados con la naturaleza metabólica de la lesión de los hepatocitos.[71-73] En los siguientes párrafos resumimos la información disponible sobre estos eventos.

Factores genéticos y epigenéticos

El desarrollo de ambos MASLD está modulado por múltiples factores genéticos y epigenéticos, que explican los diferentes fenotipos observados en pacientes susceptibles.[74,75] La identificación de nuevos genes es un campo activo y se ha demostrado que algunas variantes genéticas son relevantes para la gravedad de la enfermedad.[76,77] La variante causal más sólidamente validada es la proteína I148M que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a la patatina 3 (PNPLA3), que aumenta la acumulación de grasa hepática, la lipotoxicidad y la esteatohepatitis, y conlleva mayor riesgo de fibrosis avanzada, HCC y mortalidad relacionada con el hígado.[78] El producto del gen PNPLA3, también conocido como adiponutrina, es una enzima con actividad de lipasa que regula el tamaño de las gotas de lípidos.[78,79] Se expresa principalmente en el hígado, pero también está presente en el tejido adiposo, cerebro, riñones, retina y la piel de los humanos.[78] PNPLA3 I148M altera la degradación de proteínas y determina su acumulación dentro de las gotitas de lípidos, lo que afecta su remodelación y recambio.[79] Este fenómeno alimenta el desarrollo de esteatosis y, eventualmente, lipotoxicidad. Con respecto a la fibrosis, se ha demostrado que PNPLA3 I148M potencia la actividad fibrogénica de las HSCs.[80]

Se ha demostrado que genes adicionales, incluidos TM6SF2, MBOAT7, GCKR y HSD17B13, tienen un papel sustancial a la hora de influir en la probabilidad de desarrollar esteatosis, fibrosis y HCC en pacientes con MASLD.[81] La mayoría de estos productos genéticos están involucrados en el metabolismo de los lípidos y probablemente influyen en la fibrogénesis de manera indirecta.[82] En particular, los polimorfismos de pérdida de función en HSD17B13, una enzima con actividad retinol deshidrogenasa, parecen atenuar la progresión de MASLD.[83] Además, la portación de la variante genética HSD17B13 rs72613567:TA se ha asociado con un efecto protector contra el desarrollo tanto de cirrosis como de HCC.[84]

En cuanto a la epigenética, que se refiere a aquellos cambios que determinan estados alternativos de actividad genética en el contexto de una misma secuencia de ADN, se han logrado avances sustanciales en el desvelamiento de su papel en MASLD.[75,85] Estos mecanismos adaptativos, que incluyen cambios en la metilación del ADN, acetilación de histonas y desregulación de los ARN no codificantes y la arquitectura de la cromatina 3D, se han investigado ampliamente en MASLD.[86,87] Es importante destacar que los cambios epigenéticos son hereditarios y también pueden ocurrir durante el desarrollo fetal, con consecuencias en la vida adulta.[87] De hecho, el uso de tecnologías innovadoras para el estudio de la epigenética (p. ej., ensayos de metilación del ADN, secuenciación de próxima generación, perfiles de modificación de histonas y análisis de aprendizaje automático) ha cambiado nuestra comprensión de la fisiología y fisiopatología de MASLD. Un análisis detallado de este tema está más allá del alcance de este capítulo y se remite a los lectores a revisiones anteriores.[88,89]

Señales extrahepáticas

Las señales del tejido adiposo, el intestino y los músculos son relevantes tanto para el desarrollo como para la progresión de MASLD (**FIGURA 1**). Un tejido adiposo disfuncional, además de ser la fuente de flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, también es una fuente de citocinas inflamatorias (p. ej., TNF-α, IL-6) y adipocinas [p. ej., adiponectina, leptina, resistina, proteina de unión a retinol-4 (RBP4)] así como exosomas que modulan la inflamación y la fibrosis del hígado.[23,90] El concepto de "fallo del tejido adiposo", caracterizado por una disminución de la funcionalidad del tejido adiposo (es decir, disminución de la capacidad de almacenamiento de grasa y flexibilidad metabólica), que afecta la patogénesis y la progresión de MASLD, se ha acuñado para describir la influencia del tejido adiposo en el hígado.[23] De manera interesante, algunos estudios han encontrado que la inflamación del tejido adiposo se asocia con gravedad histológica y fibrosis en pacientes con MASLD.[91,92] En este contexto, el papel de los macrófagos activados del tejido adiposo parece ser fundamental para determinar la disminución de la funcionalidad del tejido adiposo.[93] Estas células, definidas como macrófagos CD11c+, se encuentran en estructuras en forma de corona en el tejido adiposo de individuos obesos y se cree que alteran la actividad local de la insulina y alteran el equilibrio de la producción de adipoquinas [es decir, aumento de leptina y disminución de la producción

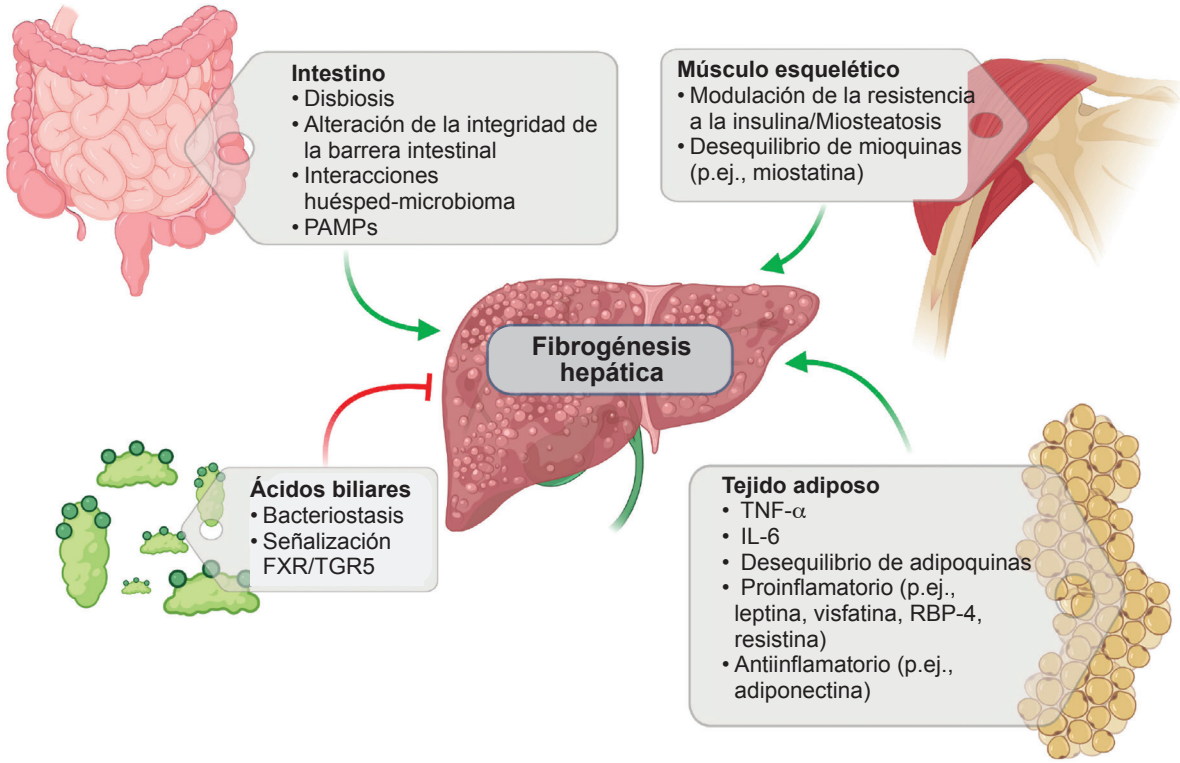


FIGURA 1. Señales extrahepáticas que potencialmente regulan la fibrogénesis en MASLD.

Como enfermedad multisistémica, MASLD se asocia con alteraciones multiorgánicas que modifican la homeostasis de todo el cuerpo y pueden impedir la progresión de la enfermedad hepática. Múltiples señales paralelas que se originan en fuentes extrahepáticas, principalmente del tejido adiposo, intestino y músculo, pueden influir en la progresión de la enfermedad hepática al modular la fibrogénesis hepática a través de mecanismos directos o indirectos (consulte el texto para obtener más detalles). PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos; FXR: receptor X farnesoide; TGR5: receptor 5 acoplado a proteína Takeda G; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; IL-6: Interleucina-6.

de adiponectina, así como cambios en adipocinas no clásicas como resistina, grelina, visfatina, quemerina, RBP4 y proteína fijadora de ácidos grasos de adipocitos (AFABP)]. En particular, el desequilibrio entre leptina y adiponectina parece ser relevante para la fibrogénesis, ya que la leptina tiene efectos directos sobre las HSCs a través de la interacción con su receptor específico (es decir, Ob-R) en estas células promoviendo su activación.[94] Por otro lado, la adiponectina, que está reducida en MASLD, tiene propiedades antiinflamatorias y reduce la activación, proliferación y migración de las HSCs, induciendo también su apoptosis.[94–96] La posible relevancia de adipocinas adicionales en este contexto de MASLD aún está en estudio y la información disponible sobre su contribución a la patogénesis y progresión de MASLD no es concluyente.[94] Es importante destacar que la relativa subvascularización del tejido adiposo puede determinar la hipoxia local, lo que resulta en mayor infiltración de los macrófagos del tejido adiposo, lo que a su vez empeora la resistencia a la insulina y promueve la fibrosis y el fracaso del tejido adiposo.[72]

El papel de las señales derivadas del intestino en la modulación de la lesión hepática en el contexto de MASLD también es objeto de intensa investigación.[97] La disbiosis, definida como una reducción de la diversidad microbiana con pérdida de bacterias beneficiosas y un aumento de patobiontes como las proteobacterias, está estrechamente relacionada con MASLD y puede contribuir a la progresión de la enfermedad.[98,99] Es de destacar que la disbiosis no está presente en todos los pacientes con MASLD, lo que forma parte de la heterogeneidad de la enfermedad.[21] Estudios transversales han encontrado que características específicas del microbioma intestinal están asociadas con MASH avanzado y cirrosis con enriquecimiento de proteo-

bacterias y patobiontes como *Escherichia coli*.[100,101] Además, también se han encontrado características distintas del microbioma intestinal asociadas con fibrosis significativa en MASLD[102] de no obesos. Es de destacar que también se han descrito cambios en el viroma fecal y el micobioma fúngico.

Se cree que la disbiosis acompañada de una permeabilidad intestinal alterada con translocación de bacterias y productos bacterianos (es decir, patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPS) a la circulación esplácnica y al hígado es un mecanismo importante en juego en el desarrollo de la fibrosis MASLD.[97,103] Los PAMPS (LPS, ácidos nucleicos, glicoproteínas de superficie bacteriana y otros productos derivados de bacterias) son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) unidos a la membrana de los macrófagos hepáticos (principalmente receptores de tipo Toll 4 y 9), lo que da como resultado una amplificación de la inflamación y desencadena la fibrosis hepática a través de la activación de las HSCs.[39,104]

La alteración de la fisiología muscular y la interferencia entre el músculo y el hígado es una ruta menos explorada en el desarrollo de la fibrosis hepática en el contexto de MASLD.[105] El entorno metabólico alterado (es decir, resistencia a la insulina, inflamación sistémica de bajo grado) y las comorbilidades comunes (es decir, obesidad concomitante y diabetes mellitus tipo 2) presentes en MASLD pueden provocar una disminución en la síntesis de proteínas musculares y un aumento en la degradación de proteínas musculares, lo que resulta en sarcopenia.[106,107] Este último, definido como pérdida de masa, calidad y fuerza del músculo esquelético, es común entre sujetos con MASLD y varios estudios han demostrado que puede tener un impacto adverso en el estado metabólico y el resultado en pacientes con MASLD.[108-110] Es de destacar que la presencia de sarcopenia se ha asociado con una fibrosis hepática más grave en estos pacientes.[111,112] Desde un punto de vista fisiopatológico, la relación entre MASLD y sarcopenia es compleja y bidireccional con múltiples mecanismos entrelazados en juego y conexiones recíprocas.[105,113] Una interferencia entre el músculo y el hígado mediada por la secreción de citocinas (hepatocinas y miocinas) influye en la resistencia a la insulina, la inflamación y finalmente, en la fibrogénesis hepática.[105] Una observación interesante a este respecto es que la miostatina, una mioquina que regula negativamente la masa muscular, también regula el fenotipo fibrogénico de las HSCs a través de la activación de la quinasa N-terminal c-Jun.[114]

Más recientemente, se ha prestado atención a la miosteatosis, que se define como un aumento del contenido de lípidos intramusculares e intermusculares que resulta en una disminución de la calidad muscular, que es un fenómeno más temprano que los cambios en la masa muscular.[115,116] Los mecanismos subyacentes de la miosteatosis en el contexto de MASLD están mal definidos pero incluyen, entre otros, factores dietéticos (es decir, dieta enriquecida con grasas y fructosa), desregulación del transporte de ácidos grasos intramiocelulares y perturbación de la función de las mitocondrias de los miocitos.[116] Varios estudios han demostrado que la miosteatosis también se correlaciona con la gravedad histológica de MASLD.[116-119]

El papel de otros factores, como los ácidos biliares, en el desarrollo de la fibrosis hepática en el contexto de MASLD está menos investigado. La fisiología de los ácidos biliares está alterada en MASLD y los cambios en la composición de la reserva de ácidos biliares pueden influir en la fibrogénesis a través de la activación reducida del receptor nuclear farnesoide X, FXR.[120,121] Los cambios en los ácidos biliares se relacionan con cambios en la microbiota y en la interferencia entre el hígado y el intestino que interviene en MASLD. Es de destacar que FXR está presente en las HSCs y su activación reduce la capacidad de respuesta de las HSCs a la transformación del TGFβ y aumenta la expresión de genes antifibróticos como el receptor γ activador por el proliferador peroxisomal, reduciendo así la fibrogénesis.[122] Además, los ácidos biliares pueden activar receptores de superficie (es decir, TGR5) en las células inmunitarias y modular la inflamación y la fibrosis.[121,122] Además, se ha demostrado que los ácidos biliares modulan la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal y actúan como agentes bacteriostáticos.[123]

Eventos intrahepáticos

La naturaleza metabólica de la lesión del hepatocito en el contexto de MASLD es una característica distintiva de la enfermedad que promueve fenómenos específicos que impulsan la fibrogénesis hepática.[71] La acumulación de especies de lípidos tóxicos, incluidos ácidos grasos saturados, ceramidas, colesterol libre, esfingolípidos y glice-

rofosfolípidos,[124] causa lipotoxicidad y daño celular y muerte a través del estrés del retículo endoplásmico (RE), disfunción mitocondrial y producción de ROS, así como la regulación positiva de los procesos autofágicos y permeabilización lisosomal.[34] El daño y la muerte celular se asocian con la secreción de citocinas inflamatorias y la liberación de DAMPs en el medio extracelular, lo cual es fundamental para desencadenar inflamación y fibrosis.[30,125] Entre otros, los DAMPs que se sabe que median en MASLD incluyen HMGB1, ADN, ARN, proteínas S100, proteínas de choque térmico, hialuronano y ligandos Sonic Hedgehog.[126] Los DAMPs activan los macrófagos residentes, que a su vez liberan señales que promueven la inflamación estéril y la muerte de las células líticas de los hepatocitos y activan las HSCs. Los inflamasomas, que son complejos multiproteicos expresados en hepatocitos y células de Kupffer, pueden detectar señales proinflamatorias a través de receptores tipo NOD (NLRs) y activar la caspasa-1, que a su vez escinde las prointerleucinas (IL-1β, IL-18 y IL-23), y parecen ser importantes en el contexto de MASLD.[127] La sobreexpresión del inflamasoma NLRP3 se correlaciona positivamente con la lesión hepática en ambos MASLD.[127,128]

Se ha demostrado que los macrófagos hepáticos presentan una heterogeneidad significativa en MASLD.[67] Es de destacar que los tipos de macrófagos específicos de MASLD, como los macrófagos asociados a lípidos y los macrófagos asociados a cicatrices, también parecen tener un papel, aunque se necesitan más datos traslacionales.[129,130] Se cree que tanto los fenotipos de macrófagos promotores de enfermedades como los restauradores están presentes en el microambiente hepático MASLD y que están regulados dinámicamente determinando la promoción o resolución de los fenómenos inflamatorios.[30,130] Otras células inmunes, tanto innatas como adaptativas, contribuyen a amplificar la inflamación local, como se describe en los párrafos anteriores.

Las HSCs se activan debido a una multitud de señales que se originan en hepatocitos, colangiocitos, células endoteliales e inmunes, así como en ellas mismas.[72] De forma interesante, este último (es decir, la señalización autocrina desde/hacia las HSCs) parece ser un mecanismo dominante de perpetuación de la fibrogénesis en MASLD.[51] Otras interacciones relevantes, como las interacciones HSCs-endotelio, pueden explicar el patrón de fibrosis observado en MASH (es decir, fibrosis típicamente perisinusoidal o "tipo alambre de gallinero").[15] Además, las interacciones HSCs-colangiocitos pueden explicar por qué la reacción ductular se asocia con fibrosis avanzada en MASH, ya que los colangiocitos también pueden sufrir lipoapoptosis y activar, a través de diversas señales, fibroblastos portales y contribuir a la fibrosis hepática en este entorno.[16] Es de destacar que en el estudio de Wang et al., que utilizó un software CellphoneDB para predecir las interacciones de las HSCs, las interacciones entre hepatocitos y HSCs no fueron predominantes.[51] Sin embargo, como se describió anteriormente, una gran cantidad de evidencia sugiere que las señales de los hepatocitos estresados y muertos promueven la activación de las HSCs a través de DAMPs (p. ej., HMGB1, histonas y citocromo c, entre otros), y la fagocitosis de cuerpos apoptóticos.[34] Las HSCs activadas se reprograman para sobre expresar TIMPs y metaloproteasas (MMPs) poco o menos eficientes para eliminar los colágenos fibrilares, que promueven la acumulación de proteínas de la MEC.[15] Finalmente, como se describió anteriormente, se cree que las interacciones entre las HSCs y las células inmunes son críticas para la activación de las HSCs en MASH e involucran una gran cantidad de células y señales.[31] Así, la activación de las HSCs es un proceso complejo caracterizado por mecanismos redundantes, lo que añade complejidad a su modulación farmacológica.[72]

Un aspecto importante de la fibrogénesis hepática es que se ha demostrado que este proceso es reversible una vez que cesa la injuria hepática.[131] Las HSCs pueden morir o desactivarse mediante la regulación positiva de ciertos factores de transcripción (p. ej., receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ), factor de unión a GATA 4 (GATA4), GATA6 y otros). La muerte de las HSCs es predominantemente apoptótica y está mediada por células inmunes (p. ej., células asesinas naturales (NK), células T γδ, y células T CD8+).[39] El conocimiento sobre los mecanismos de desactivación de las HSCs está aumentando y puede explotarse de forma terapéutica.[59] De manera desafortunada, hay poca información sobre los mecanismos de regresión de la fibrosis en MASH.[16]

Los mecanismos resumidos anteriormente se presentan en la **FIGURA 2**.

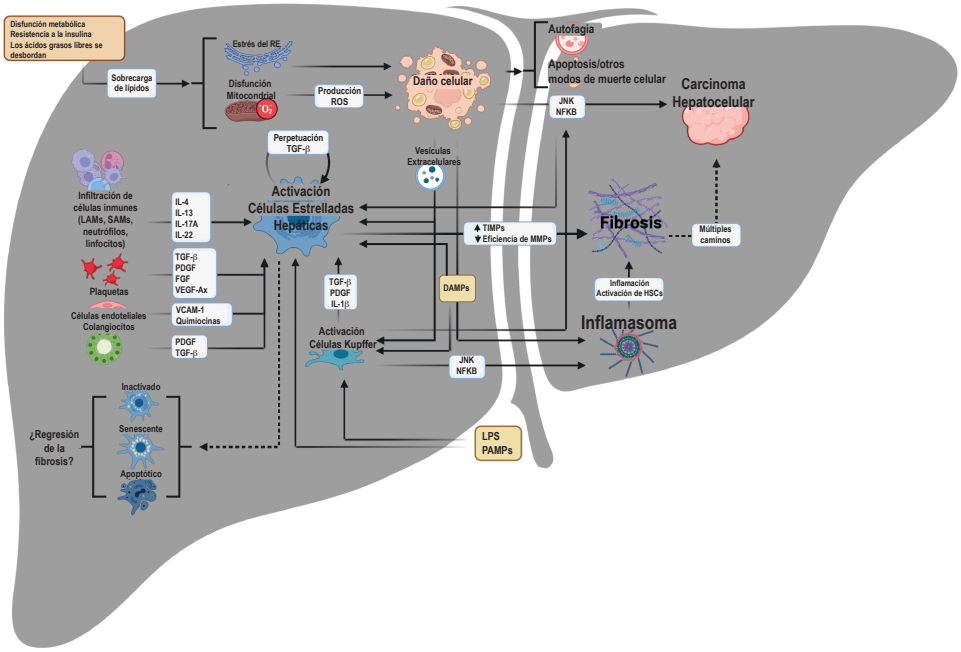


FIGURA 2. Fenómenos intrahepáticos implicados en la fibrogénesis hepática en MASLD.

La lesión metabólica de los hepatocitos es una característica distintiva de MASLD que promueve fenómenos específicos de la enfermedad que impulsan la fibrogénesis hepática. La sobrecarga de lípidos de los hepatocitos conduce a una injuria lipotóxica, que a su vez determina la aparición de una multitud de eventos celulares que resultan en daño celular severo y, en última instancia, en la muerte celular. Estos eventos incluyen estrés del retículo endoplásmico (RE), disfunción mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como regulación positiva de procesos autofágicos y permeabilización lisosomal. El daño y la muerte celular se asocian con la secreción de citocinas inflamatorias, la liberación de DAMPs y vesículas extracelulares en el medio extracelular, lo cual es fundamental para desencadenar inflamación y fibrosis. Activación de macrófagos residentes (es decir, células de Kupffer) junto con infiltración de una cantidad diversa de células inmunes [es decir, neutrófilos, una variedad de linfocitos (incluidas células T, células B y células asesinas naturales)] y subtipos de macrófagos [como los macrófagos asociados a lípidos (LAMs) y los macrófagos asociados a cicatrices (SAMs)], regulan la inflamación y promueven la fibrogénesis. Esto último es principalmente una consecuencia de la activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs) mediante una multitud de señales que se originan en diversas poblaciones de células (p. ej., hepatocitos, colangiocitos, células endoteliales, plaquetas y células inmunes), así como ellas mismas de manera paracrina y autocrina, respectivamente. Las HSCs activadas se reprograman para sobre expresar inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMPs), así como metaloproteasas (MMPs) que no son o son menos eficientes para eliminar los colágenos fibrilares. Además, la inflamación crónica y la fibrogénesis activa pueden promover el desarrollo del carcinoma hepatocelular mediante múltiples mecanismos. Finalmente, las HSCs pueden sufrir apoptosis o desactivarse al cese de la injuria hepática, lo que determina la reversibilidad de los procesos de fibrogénesis. Las HSCs también pueden sufrir senescencia celular, lo que puede contribuir a la resolución de la fibrosis, pero también puede aumentar la inflamación y el daño al hígado. FFA: ácidos grasos libres; IL: interleucina; DAMPs: patrones moleculares asociados al daño; o VEs: vesículas extracelulares; LPS: lipopolisacárido; VCAM 1: molécula de adhesión de células vasculares 1; PDFG: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF-β: Factor de crecimiento transformante; VEGF-A: factor A de crecimiento endotelial vascular; FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos 2.

Aspectos clínicos

Fibrosis hepática y resultados clínicos

La historia natural de MASLD no está bien caracterizada.[132] Aunque su prevalencia es alta, el riesgo de eventos hepáticos en la población total de MASLD es bajo.[133] Como se mencionó anteriormente, el grado de fibrosis hepática es el principal determinante tanto de la morbilidad como de la mortalidad relacionada con el hígado en sujetos con MASLD.[13,14,134] La fibrosis también se relaciona con resultados cardiovasculares y renales, así como, con la posibilidad de desarrollar neoplasia tanto hepática como extrahepática.[42,69,135,136] Por lo tanto, la fibrosis hepática es una característica clave de MASLD, ya que pone a los pacientes en riesgo de sufrir resultados adversos. Por ende, su evaluación adecuada en la práctica clínica se vuelve fundamental para clasificar a los pacientes en diferentes niveles de atención y definir la candidatura al tratamiento farmacológico y la inclusión en ensayos clínicos.[137-139]

Herramientas para la evaluación de la fibrosis hepática

Las herramientas disponibles para diferenciar entre sujetos MASLD con fibrosis significativa aún son imperfectas, pero han mejorado significati-

vamente en los últimos años.[140,141] Además de la biopsia hepática, en los últimos años se han puesto a disposición herramientas físicas y biológicas para evaluar la fibrosis. Incluyen la cuantificación de biomarcadores de fibrosis en muestras de suero o la medición de la rigidez del hígado mediante métodos físicos como la ecografía [es decir, elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE)] o técnicas de elastografía basadas en resonancia magnética.[141,142] La mejora constante de estas técnicas, así como el uso de OMICs e inteligencia artificial, son prometedores en términos de aumento de la precisión diagnóstica.[143] Sin embargo, dado que faltan estudios de rentabilidad para evaluar el valor de diferentes estrategias para clasificar a los pacientes con MASLD, así como para detectar a los pacientes en riesgo de padecer la enfermedad, las recomendaciones actuales se basan en la información disponible, opiniones de expertos y puntos de vista personales que podrían adaptarse a escenarios locales. Para un análisis en profundidad de las diferentes modalidades de evaluación de la fibrosis y su uso en el entorno clínico, se remite al lector, a las directrices actuales y a las recomendaciones de expertos publicadas recientemente.[144,145]

Consideraciones terapéuticas

La piedra angular del manejo de MASLD es promover un estilo de vida saludable a través de intervenciones centradas en una dieta equilibrada y ejercicio.[144,146] Para personas con sobrepeso u obesidad, se recomienda una pérdida de peso de 7-10%, ya que en varios estudios se ha asociado con una mejor histología hepática.[147] Es de notar que una menor pérdida de peso (3-5%) también podría ser beneficiosa en sujetos delgados con MASLD.[148] Desde el punto de vista farmacoterapéutico, no existe ningún tratamiento farmacológico específico aprobado para MASLD, a pesar de numerosos ensayos clínicos con resultados variables y algunos fracasos destacables.[149,150] Las directrices actuales sugieren el uso de vitamina E y pioglitazona en determinados pacientes basándose en su eficacia comprobada, pero la falta de agentes aprobados para aquellos pacientes con riesgo de resultados adversos sigue siendo una necesidad no cubierta.[144] Se están realizando innumerables ensayos que exploran diferentes fármacos con diferentes modos de acción y los resultados recientes de los ensayos de fase II-III son prometedores.[149] Teniendo en cuenta el papel de la fibrosis hepática a la hora de determinar la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el hígado en sujetos con MASLD, el modelo utilizado actualmente para seleccionar candidatos para el tratamiento farmacológico es; pacientes con evidencia de lesión hepática en curso (es decir, MASH) y fibrosis hepática significativa (etapas 2 y 3) así como pacientes con cirrosis.[139]

Los enfoques terapéuticos en MASLD se dirigen a una multitud de mecanismos celulares destinados a reducir la acumulación de grasa en el hígado, el daño hepatocelular, la inflamación y la fibrosis con el objetivo de limitar la progresión de la enfermedad, lo que afecta los resultados hepáticos.[16,59] La mayoría de los ensayos se han centrado en vías ascendentes que estimulan la fibrosis, con pocos estudios sobre agentes antifibróticos directos. Se remite al lector a revisiones recientes para un análisis exhaustivo de los objetivos y moléculas en estudio.[31,151-153] En esta sección, nos centramos en las terapias dirigidas que tienen como objetivo modular directamente la fibrosis hepática.

Con la visión actual, más detallada de los mecanismos subyacentes de la fibrogénesis hepática, se han realizado o se están realizando algunos intentos de modular este proceso en humanos. Simtuzumab, un inhibidor similar a la lisil oxidasa 2 (LOXL2), es un ejemplo reciente. Las enzimas LOX son los principales reticulantes de la MEC en el hígado que estabilizan el colágeno, por lo que su inhibición debería promover la degradación de la matriz y mejorar la fibrosis. Sin embargo, simtuzumab fue ineficaz para reducir el contenido de colágeno hepático o el gradiente de presión venosa hepática en dos ensayos de fase 2b.[154] Tras este fracaso, los esfuerzos se concentran en inhibir la galectina-3, una lectina multifuncional secretada, entre otras células, por monocitos y macrófagos que contribuyen a la activación de las células estrelladas hepáticas inactivas.[155] Se están llevando a cabo dos ensayos en pacientes con cirrosis relacionada con MASH (NCT02462967, NCT04607655) que evalúan los efectos de la belapectina, una molécula de carbohidrato complejo que contiene residuos de galactosa con afinidad de unión por la galectina-3. El primer estudio demostró que la belapectina era segura, pero no se asociaba con una reducción significativa de la hipertensión portal o la fibrosis en comparación con el placebo.[113] Están pendientes los resultados del segundo estudio, cuyo objetivo

es explorar la eficacia de la selamectina en la prevención de las várices esofágicas en pacientes con cirrosis MASH. La pirfenidona, un fármaco antifibrótico con efectos pleiotrópicos,[156,157] aprobado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, también se está explorando en pacientes con fibrosis hepática avanzada de diferentes etiologías, incluido MASLD (NCT04099407). Los inhibidores de ciclofilina, que entre otras acciones, inhiben la activación de HSCs, también se han explorado como un tratamiento potencial del MASH fibrótico (NCT05402371).[158] Otros modos potenciales de intervención terapéutica incluyen la entrega de genes a las HSCs que promueven su inactivación, muerte apoptótica o senescencia, pero estos enfoques aún no han avanzado a estudios clínicos.

Aunque sus efectos antifibróticos son pleiotrópicos, la activación de FXR es un objetivo farmacológico atractivo para el tratamiento MASH. FXR es un sensor de ácidos biliares intracelular expresado en el hígado, íleon, glándulas suprarrenales, riñones y otros órganos que regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis del colesterol y ácidos biliares, lipogénesis y gluconeogénesis hepática.[159] También se ha demostrado que FXR puede modular la integridad de la barrera intestinal, así como la inflamación y la fibrosis hepática.[120,160] El ácido 6-etilquenodesoxicólico (ácido obeticólico, OCA), derivado de ácidos biliares, fue el primer agonista de FXR de su clase probado en MASH. El estudio FLINT, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con MASH no cirrótico, evaluó los efectos de OCA 25 mg por día o placebo durante 72 semanas y mostró una mejoría de las características histológicas hepáticas (esteatosis, abombamiento hepatocelular e inflamación lobulillar) con una reducción discreta y no significativa de la fibrosis.[161] Estos resultados impulsaron la implementación de un gran ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (ensayo REGENERATE, NCT02548351) que probó OCA 10 mg o 25 mg frente a placebo en MASH precirrótico. El análisis provisional de los datos mostró que OCA 25 mg mejoró significativamente la fibrosis en al menos 1 etapa sin empeoramiento de MASH [criterio de valoración alcanzado por 23% de los pacientes en el grupo de OCA 25 mg en comparación con 12% en el grupo placebo ($p = 0.0002$)] en pacientes con MASH.[162] Un análisis de datos adicional mostró que OCA también mejoró la rigidez del hígado, evaluada mediante elastografía transitoria controlada por vibración en el mes 18 de tratamiento.[163] El principal evento adverso de OCA fue el prurito, que se observó en 51% de los pacientes. Otro efecto relevante de la terapia con OCA fue su impacto en el perfil de lípidos séricos con aumentos en el C-LDL y una reducción en el C-HDL: 17% de los pacientes tratados con OCA calificaron para el tratamiento con fármacos hipolipidémicos frente a 7% en el grupo placebo. A pesar de los efectos beneficiosos de OCA sobre MASH confirmados en un nuevo análisis de eficacia y seguridad,[164] la US Food and Drug Administration (FDA) consideró que la evidencia era insuficiente para la aprobación condicional y solicitó análisis de datos adicionales para establecer que los beneficios superan los riesgos potenciales asociados. Tras una segunda solicitud de medicamento por parte del fabricante (Intercept Pharmaceuticals, Inc.), la FDA denegó la aprobación considerando que la eficacia de OCA era modesta y los riesgos asociados eran significativos. Por lo tanto, Intercept decidió poner fin a su programa MASH.

Finalmente, aprovechar el conocimiento sobre genética humana de MASLD/MASH para mejorar su tratamiento es un enfoque atractivo que se está explorando actualmente. La modulación de variantes genéticas protectoras (p. ej,. HSD17B13) o polimorfismos asociados con una mayor gravedad de la enfermedad (p. ej., PNPLA3) utilizando terapias dirigidas basadas en oligonucleótidos son una cuestión de estudios de fase 2 en curso.[165]

Teniendo en cuenta la redundancia de los mecanismos implicados en MASLD/MASH, junto con la heterogeneidad de la enfermedad, las terapias futuras probablemente requerirán enfoques combinatorios en lugar de monoterapias para mejorar la eficacia.[166,167]

Observaciones finales

La esteatohepatitis metabólica (MASH) es la forma más común de enfermedad hepática que potencialmente progresa a fibrosis avanzada, lo que lleva a cirrosis y cáncer de hígado. Los avances en la fisiopatología de MASLD han informado posibles terapias dirigidas y un conocimiento matizado de la fibrogénesis abre nuevas vías terapéuticas para atacar específicamente los mecanismos centrales de la progresión de la enfermedad. Los mecanis-

mos específicos de la enfermedad que subyacen a la fibrogénesis en el contexto de MASLD pueden ayudar a lograr enfoques precisos en pacientes afectados por esta condición epidémica.

Referencias

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol [Internet]. 2023 Jun 20;101133. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133
2. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. J Hepatol [Internet]. 2024 Feb;80(2):e76–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.08.026
3. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Sep;7(9):851–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0
4. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Dec;20(12):2809–17.e28. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002
5. Wong VWS, Ekstedt M, Wong GLH, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. J Hepatol [Internet]. 2023 Sep;79(3):842–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036
6. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology [Internet]. 2023 Apr 1;77(4):1335–47. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004
7. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019 Sep;13(9):849–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2019.1649981
8. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jun;20(6):388–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2
9. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. Cell Metab [Internet]. 2022 Jul 5;34(7):969–77.e2. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.003
10. Majumdar A, Tsochatzis EA. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism [Internet]. 2020 Oct;111S:154291. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154291
11. Ren Z, Wesselius A, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Cardiovascular Implications of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2023 Sep;52(3):459–68. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.002
12. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer [Internet]. 2022 Sep;173:250–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.051
13. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Apr;21(4):931–9.e5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.014
14. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology [Internet]. 2018 Aug;155(2):443–57.e17. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034
15. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. Mol Aspects Med [Internet]. 2024 Feb;95:101231. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2023.101231
16. Wang S, Friedman SL. Found in translation-Fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Sci Transl Med [Internet]. 2023 Oct 4;15(716):eadi0759. Available from: http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.adi0759
17. Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhouri N, Sanyal AJ. Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Jun;18(6):373–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00408-y
18. Tilg H, Byrne CD, Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct;8(10):943–54. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00159-0
19. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. Cardiovasc Res [Internet]. 2023 Aug 7;119(9):1787–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvad095
20. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annu Rev Pathol [Internet]. 2018 Jan 24;13:321–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043617
21. Arrese M, Arab JP, Barrera F, Kaufmann B, Valenti L, Feldstein AE. Insights into nonalcoholic fatty-liver disease heterogeneity. Semin Liver Dis [Internet]. 2021 Nov;41(4):421–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1730927
22. Pal SC, Méndez-Sánchez N. Insulin resistance and adipose tissue interactions as the cornerstone of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease pathogenesis. World J Gastroenterol [Internet]. 2023 Jul 7;29(25):3999–4008. Available from: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i25.3999
23. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol [Internet]. 2023 May;78(5):1048–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.024
24. Dearlove DJ, Hodson L. Intrahepatic triglyceride content: influence of metabolic and genetics drivers. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2022 Jul 1;25(4):241–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000838
25. Higuchi N, Kato M, Shundo Y, Tajiri H, Tanaka M, Yamashita N, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Res [Internet]. 2008 Jul 28;38(11):1122–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00382.x
26. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2018 Sep;75(18):3313–27. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6
27. Kohjima M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, Fujino T, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Med [Internet]. 2008 Apr;21(4):507–11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360697
28. Miksztowicz V, Lucero D, Zago V, Cacciagiú L, Lopez G, Gonzalez Ballerga E, et al. Hepatic lipase activity is increased in non-alcoholic fatty liver disease beyond insulin resistance. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2012 Sep;28(6):535–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2312
29. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest [Internet]. 2020 Mar 2;130(3):1453–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1172/JCI134165
30. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol

[Internet]. 2018 Jun;15(6):349–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6
31. Tacke F, Puengel T, Loomba R, Friedman SL. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. J Hepatol [Internet]. 2023 Aug;79(2):552–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.038
32. Mladenić K, Lenartić M, Marinović S, Polić B, Wensveen FM. The "Domino effect" in MASLD: The inflammatory cascade of steatohepatitis. Eur J Immunol [Internet]. 2024 Feb 5;e2149641. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/eji.202149641
33. Ibrahim SH, Hirsova P, Gores GJ. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. Gut [Internet]. 2018 May;67(5):963–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315691
34. Gautheron J, Gores GJ, Rodrigues CMP. Lytic cell death in metabolic liver disease. J Hepatol [Internet]. 2020 Aug;73(2):394–408. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.001
35. Wang Y, Shi C, Guo J, Zhang Y, Gong Z. Distinct Types of Cell Death and Implications in Liver Diseases: An Overview of Mechanisms and Application. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2023 Nov 28;11(6):1413–24. Available from: http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2023.00132
36. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: A review. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Dec 18;21(24):9682. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms21249682
37. Han H, Desert R, Das S, Song Z, Athavale D, Ge X, et al. Danger signals in liver injury and restoration of homeostasis. J Hepatol [Internet]. 2020 Oct;73(4):933–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.033
38. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology [Internet]. 2020 May;158(7):1913–28. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.311
39. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul 3; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x
40. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. Hepatology [Internet]. 2022 Feb;75(2):473–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/hep.32285
41. Lurje I, Gaisa NT, Weiskirchen R, Tacke F. Mechanisms of organ fibrosis: Emerging concepts and implications for novel treatment strategies. Mol Aspects Med [Internet]. 2023 Aug;92:101191. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2023.101191
42. Friedman SL. Hepatic Fibrosis and Cancer: The Silent Threats of Metabolic Syndrome. Diabetes Metab J [Internet]. 2024 Jan 26; Available from: http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2023.0240
43. Lee YS, Seki E. In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jun 1;16(3):355–67. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.010
44. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2017 Nov 1;121:27–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007
45. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 Jul;14(7):397–411. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38
46. Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. J Physiol [Internet]. 2022 Apr;600(8):1825–37. Available from: http://dx.doi.org/10.1113/JP281061
47. Kim HY, Sakane S, Eguileor A, Carvalho Gontijo Weber R, Lee W, Liu X, et al. The Origin and Fate of Liver Myofibroblasts. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024;17(1):93–106. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.09.008
48. Ceci L, Gaudio E, Kennedy L. Cellular Interactions and Crosstalk Facilitating Biliary Fibrosis in Cholestasis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 Jan 10; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2024.01.005
49. Trinh VQH, Lee TF, Lemoinne S, Ray KC, Ybanez MD, Tsuchida T, et al. Hepatic stellate cells maintain liver homeostasis through paracrine neurotrophin-3 signaling that induces hepatocyte proliferation. Sci Signal [Internet]. 2023 May 30;16(787):eadf6696. Available from: http://dx.doi.org/10.1126/scisignal.adf6696
50. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. Gut [Internet]. 2015 May;64(5):830–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842
51. Wang S, Li K, Pickholz E, Dobie R, Matchett KP, Henderson NC, et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. Sci Transl Med [Internet]. 2023 Jan 4;15(677):eadd3949. Available from: http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.add3949
52. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet [Internet]. 2008 Mar 8;371(9615):838–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9
53. Su Y, Lu S, Hou C, Ren K, Wang M, Liu X, et al. Mitigation of liver fibrosis via hepatic stellate cells mitochondrial apoptosis induced by metformin. Int Immunopharmacol [Internet]. 2022 Jul;108:108683. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108683
54. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells [Internet]. 2020 Apr 3;9(4). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cells9040875
55. Bogomolova A, Balakrishnan A, Ott M, Sharma AD. "The Good, the Bad, and the Ugly" - About Diverse Phenotypes of Hepatic Stellate Cells in the Liver. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 Jan 10; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2024.01.002
56. Cogliati B, Yashaswini CN, Wang S, Sia D, Friedman SL. Friend or foe? The elusive role of hepatic stellate cells in liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct;20(10):647–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00821-z
57. Filliol A, Saito Y, Nair A, Dapito DH, Yu LX, Ravichandra A, et al. Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis. Nature [Internet]. 2022 Oct;610(7931):356–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41586-022-05289-6
58. Hernández A, Arab JP, Reyes D, Lapitz A, Moshage H, Bañales JM, et al. Extracellular vesicles in NAFLD/ALD: From pathobiology to therapy. Cells [Internet]. 2020 Mar 27;9(4):817. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cells9040817
59. Brennan PN, Elsharkawy AM, Kendall TJ, Loomba R, Mann DA, Fallowfield JA. Antifibrotic therapy in nonalcoholic steatohepatitis: time for a human-centric approach. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct;20(10):679–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00796-x
60. Chang Y, Li H. Hepatic Antifibrotic Pharmacotherapy: Are We Approaching Success? J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2020 Jun 28;8(2):222–9. Available from: http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2020.00026
61. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Feb;13(2):88–110. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.200
62. Carter JK, Friedman SL. Hepatic Stellate Cell-Immune Interactions in NASH. Front Endocrinol [Internet]. 2022 Jun 9;13:867940. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.867940
63. Meng Y, Zhao T, Zhang Z, Zhang D. The role of hepatic microenvironment in hepatic fibrosis development. Ann Med [Internet]. 2022 Dec;54(1):2830–44. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2132418
64. Yi Q, Yang J, Wu Y, Wang Y, Cao Q, Wen W. Immune microenvironment changes of liver cirrhosis: emerging role of mesenchymal stromal cells. Front Immunol [Internet]. 2023 Jul 19;14:1204524. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1204524
65. Zhao X, Amevor FK, Xue X, Wang C, Cui Z, Dai S, et al. Remodeling the hepatic fibrotic microenvironment with emerging nanotherapeutics: a comprehensive review. J Nanobiotechnology [Internet]. 2023 Apr 7;21(1):121. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12951-023-01876-5
66. Tilg H, Adolph TE, Tacke F. Therapeutic modulation of the liver immune microenvironment. Hepatology [Internet]. 2023 Nov 1;78(5):1581–601. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000386
67. Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, Kubes P, Heikenwälder M, Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits. J Hepatol [Internet]. 2022 Oct;77(4):1136–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.012

68. Lowe KO, Tanase CE, Maghami S, Fisher LE, Ghaemmaghami AM. Inflammatory network of liver fibrosis and how it can be targeted therapeutically. Immuno [Internet]. 2023 Nov 28;3(4):375–408. Available from: https://www.mdpi.com/2673-5601/3/4/23
69. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut [Internet]. 2024 Jan 16; Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595
70. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. Hepatology [Internet]. 2021 Feb;73(2):833–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/hep.31518
71. Carvalho-Gontijo R, Han C, Zhang L, Zhang V, Hosseini M, Mekeel K, et al. Metabolic Injury of Hepatocytes Promotes Progression of NAFLD and AALD. Semin Liver Dis [Internet]. 2022 Aug;42(3):233–49. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1755316
72. Mehal W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome. eGastroenterology [Internet]. 2023 Jun;1(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/egastro-2023-100015
73. Subramanian P, Hampe J, Tacke F, Chavakis T. Fibrogenic Pathways in Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Jun 23;23(13). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms23136996
74. Ajmera V, Loomba R. Advances in the genetics of nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2023 May 1;39(3):150–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000927
75. Pirola CJ, Sookoian S. Epigenetics factors in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Jun;16(6):521–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2020.1765772
76. Valenti LVC, Moretti V. Implications of the evolving knowledge of the genetic architecture of MASLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 Jan;21(1):5–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00866-0
77. Sharma D, Mandal P. NAFLD: genetics and its clinical implications. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2022 Nov;46(9):102003. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102003
78. Pingitore P, Romeo S. The role of PNPLA3 in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids [Internet]. 2019 Jun;1864(6):900–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.06.018
79. Luukkonen PK, Nick A, Hölttä-Vuori M, Thiele C, Isokuortti E, Lallukka-Brück S, et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. JCI Insight [Internet]. 2019 Aug 22;4(16). Available from: http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.127902
80. Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, Caligiuri A, Stulnig TM, Marra F, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. Hepatology [Internet]. 2017 Jun;65(6):1875–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/hep.29041
81. Zhu X, Xia M, Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2022 Oct 28;13:20420188221132138. Available from: http://dx.doi.org/10.1177/20420188221132138
82. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Jan;17(1):40–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0212-0
83. Amangurbanova M, Huang DQ, Loomba R. Review article: the role of HSD17B13 on global epidemiology, natural history, pathogenesis and treatment of NAFLD. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2023 Jan;57(1):37–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/apt.17292
84. Chen H, Zhang Y, Guo T, Yang F, Mao Y, Li L, et al. Genetic variant rs72613567 of HSD17B13 gene reduces alcohol-related liver disease risk in Chinese Han population. Liver Int [Internet]. 2020 Sep;40(9):2194–202. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/liv.14616
85. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2023 Mar 2;8(1):98. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7
86. Ramezani M, Zobeiry M, Abdolahi S, Hatami B, Zali MR, Baghaei K. A crosstalk between epigenetic modulations and non-alcoholic fatty liver disease progression. Pathol Res Pract [Internet]. 2023 Nov;251:154809. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2023.154809
87. Rudnick DA. New Insights About Epigenetic Mechanisms That Influence Risk of Transgenerational Fatty Liver Disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Dec 30; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.12.008
88. Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. Gut [Internet]. 2016 Nov;65(11):1895–905. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311292
89. Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, Armendáriz-Borunda JS, Sandoval-Rodríguez A. An update in epigenetics in metabolic-associated fatty liver disease. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021;8:770504. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.770504
90. Parker R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases. Liver Res [Internet]. 2018 Mar;2(1):35–42. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542568418000053
91. du Plessis J, van Pelt J, Korf H, Mathieu C, van der Schueren B, Lannoo M, et al. Association of Adipose Tissue Inflammation With Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2015 Sep;149(3):635–48.e14. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.044
92. Martínez-Sánchez C, Bassegoda O, Deng H, Almodóvar X, Ibarzabal A, de Hollanda A, et al. Therapeutic targeting of adipose tissue macrophages ameliorates liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep [Internet]. 2023 Oct;5(10):100830. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100830
93. Li X, Ren Y, Chang K, Wu W, Griffiths HR, Lu S, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. Front Immunol [Internet]. 2023 Apr 19;14:1153915. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153915
94. DI Maira G, Pastore M, Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. Minerva Gastroenterol Dietol [Internet]. 2018 Mar;64(1):39–50. Available from: http://dx.doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02427-8
95. Francisco V, Sanz MJ, Real JT, Marques P, Capuozzo M, Ait Eldjoudi D, et al. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? Biology [Internet]. 2022 Aug 19;11(8). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/biology11081237
96. Alzahrani B, Iseli T, Ramezani-Moghadam M, Ho V, Wankell M, Sun EJ, et al. The role of AdipoR1 and AdipoR2 in liver fibrosis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [Internet]. 2018 Mar;1864(3):700–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.12.012
97. Tilg H, Adolph TE, Dudek M, Knolle P. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. Nat Metab [Internet]. 2021 Dec;3(12):1596–607. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s42255-021-00501-9
98. Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY, Yoon SH, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 Nov 8;12:997018. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.997018
99. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell [Internet]. 2021 May 13;184(10):2537–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015
100. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Cell Metab [Internet]. 2019 Sep 3;30(3):607. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.002
101. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 May;17(5):279–97. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9
102. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. Nat Commun [Internet]. 2020 Oct 5;11(1):4982. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5

103. Jennison E, Byrne CD. The role of the gut microbiome and diet in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2021 Jan;27(1):22–43. Available from: http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2020.0129
104. Wen Y, Lambrecht J, Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. Cell Mol Immunol [Internet]. 2021 Jan;18(1):45–56. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8
105. Kuchay MS, Martínez-Montoro JI, Kaur P, Fernández-García JC, Ramos-Molina B. Non-alcoholic fatty liver disease-related fibrosis and sarcopenia: An altered liver-muscle crosstalk leading to increased mortality risk. Ageing Res Rev [Internet]. 2022 Sep;80:101696. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101696
106. Bali T, Chrysavgis L, Cholongitas E. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Sarcopenia. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2023 Sep;52(3):497–508. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2023.02.004
107. Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA, et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2021 Mar 1;320(3):G241–57. Available from: http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00373.2020
108. Harring M, Golabi P, Paik JM, Shah D, Racila A, Cable R, et al. Sarcopenia Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Associated With Advanced Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct;21(11):2876–88.e5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.013
109. Sung MJ, Lim TS, Jeon MY, Lee HW, Kim BK, Kim DY, et al. Sarcopenia Is Independently Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Gut Liver [Internet]. 2020 Sep 15;14(5):626–35. Available from: http://dx.doi.org/10.5009/gnl19126
110. Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. BMC Gastroenterol [Internet]. 2018 Apr 19;18(1):51. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12876-018-0776-0
111. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, Cabibi D, Cammà C, Licata A, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Feb;45(4):510–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/apt.13889
112. Kang S, Moon MK, Kim W, Koo BK. Association between muscle strength and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a Korean nationwide survey. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2020 Oct;11(5):1232–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12598
113. Joo SK, Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2023 Feb;29(Suppl):S68–78. Available from: http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2022.0358
114. Delogu W, Caligiuri A, Provenzano A, Rosso C, Bugianesi E, Coratti A, et al. Myostatin regulates the fibrogenic phenotype of hepatic stellate cells via c-jun N-terminal kinase activation. Dig Liver Dis [Internet]. 2019 Oct;51(10):1400–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865819301136
115. Correa-De-Araujo R, Rossi AP, Zamboni M, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster B. Editorial: Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit: Recent Advances and Potential Clinical and Therapeutic Implications. Front Physiol [Internet]. 2022 Apr 4;13:847883. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.847883
116. Henin G, Loumaye A, Leclercq IA, Lanthier N. Myosteatosis: Diagnosis, pathophysiology and consequences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. JHEP Rep [Internet]. 2024 Feb;6(2):100963. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100963
117. Hsieh YC, Joo SK, Koo BK, Lin HC, Lee DH, Chang MS, et al. Myosteatosis, but not Sarcopenia, Predisposes NAFLD Subjects to Early Steatohepatitis and Fibrosis Progression. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Feb;21(2):388–97.e10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.020
118. Han E, Kim MK, Lee HW, Ryu S, Kim HS, Jang BK, et al. Muscle fat contents rather than muscle mass determines nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in patients with severe obesity. Obesity [Internet]. 2022 Dec;30(12):2440–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/oby.23576
119. Lee YK, Koo BK, Joo SK, Lee DH, Jang H, Chai JW, et al. Low-quality muscle mass rather than normal-quality muscle mass determines fibrosis progression in biopsy-proven NAFLD. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2023 Aug;58(3):322–33. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/apt.17601
120. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. Hepatology [Internet]. 2017 Jan;65(1):350–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/hep.28709
121. Cheng Z, Chen Y, Schnabl B, Chu H, Yang L. Bile acid and nonalcoholic steatohepatitis: Molecular insights and therapeutic targets. J Advert Res [Internet]. 2023 Jun 23; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2023.06.009
122. Jiao TY, Ma YD, Guo XZ, Ye YF, Xie C. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease. Acta Pharmacol Sin [Internet]. 2022 May;43(5):1103–19. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41401-022-00880-z
123. Ni Y, Lu M, Xu Y, Wang Q, Gu X, Li Y, et al. The Role of Gut Microbiota-Bile Acids Axis in the Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Front Microbiol [Internet]. 2022 Jun 27;13:908011. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.908011
124. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology [Internet]. 2018 Aug;155(2):282–302.e8. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031
125. Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, Blokzijl H, Moshage H. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? Hepatol Int [Internet]. 2021 Feb;15(1):21–35. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10121-2
126. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. Dig Dis Sci [Internet]. 2016 May;61(5):1294–303. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4049-x
127. Díaz LA, Arab JP, Louvet A, Bataller R, Arrese M. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Dec;20(12):764–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00822-y
128. Knorr J, Wree A, Tacke F, Feldstein AE. The NLRP3 inflammasome in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis [Internet]. 2020 Aug;40(3):298–306. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1708540
129. Thibaut R, Gage MC, Pineda-Torra I, Chabrier G, Venteclef N, Alzaid F. Liver macrophages and inflammation in physiology and physiopathology of non-alcoholic fatty liver disease. FEBS J [Internet]. 2022 Jun;289(11):3024–57. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/febs.15877
130. Vonderlin J, Chavakis T, Sieweke M, Tacke F. The Multifaceted Roles of Macrophages in NAFLD Pathogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Mar 11;15(6):1311–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.03.002
131. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Mar;18(3):151–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7
132. Lekakis V, Papatheodoridis GV. Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Eur J Intern Med [Internet]. 2023 Nov 6; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.005
133. Miller MJ, Harding-Theobald E, DiBattista JV, Zhao Z, Wijarnpreecha K, Lok AS, et al. Progression to cirrhosis is similar among all ages in nonalcoholic fatty liver disease, but liver-related events increase with age. Hepatol Commun [Internet]. 2023 Jun 1;7(6). Available from: http://dx.doi.org/10.1097/HC9.0000000000000148
134. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med [Internet]. 2021 Oct 21;385(17):1559–69. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2029349
135. Thomas JA, Kendall BJ, El-Serag HB, Thrift AP, Macdonald GA. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-

alcoholic fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 Feb;9(2):159–69. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00275-3
136. Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2022 Dec 3;21(1):270. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01697-0
137. Zoncapè M, Liguori A, Tsochatzis EA. Non-invasive testing and risk-stratification in patients with MASLD. Eur J Intern Med [Internet]. 2024 Jan 20; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2024.01.013
138. Bech KT, Lindvig KP, Thiele M, Castera L. Algorithms for Early Detection of Silent Liver Fibrosis in the Primary Care Setting. Semin Liver Dis [Internet]. 2024 Jan 23; Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1778127
139. Rowe IA, Wong VWS, Loomba R. Treatment Candidacy for Pharmacologic Therapies for NASH. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Jun;20(6):1209–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.005
140. Tamaki N, Kurosaki M, Huang DQ, Loomba R. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Res [Internet]. 2022 Jun;52(6):497–507. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13764
141. Sanyal AJ, Castera L, Wong VWS. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul;21(8):2026–39. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042
142. Fowler KJ, Bashir MR. The current status of imaging in liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct;20(10):628–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00833-9
143. Armandi A, Michel M, Gjini K, Emrich T, Bugianesi E, Schattenberg JM. Emerging concepts in the detection of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2023 Aug 1;23(9):771–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2023.2242779
144. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2023 May 1;77(5):1797–835. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323
145. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2023 Oct;165(4):1080–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.06.013
146. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Nov;20(11):708–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00800-4
147. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2021 Feb;160(3):912–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051
148. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2022 Sep;163(3):764–74.e1. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.023
149. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Noureddin M. Clinical Trial Landscape in NASH. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul;21(8):2001–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.041
150. Ratziu V, Friedman SL. Why Do So Many Nonalcoholic Steatohepatitis Trials Fail? Gastroenterology [Internet]. 2023 Jul;165(1):5–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.046
151. Chew NWS, Ng CH, Truong E, Noureddin M, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Drug Development Pipeline: An Update. Semin Liver Dis [Internet]. 2022 Aug;42(3):379–400. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/a-1877-9656
152. Wen Y, Ma L, Ju C. Recent insights into the pathogenesis and therapeutic targets of chronic liver diseases. eGastroenterology [Internet]. 2023 Oct;1(2). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/egastro-2023-100020
153. Arnold J, Idalsoaga F, Díaz LA, Cabrera D, Barrera F, Arab JP, et al. Emerging drug therapies for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A glimpse into the horizon. Curr Hepatol Rep [Internet]. 2024 Jan 6; Available from: https://link.springer.com/10.1007/s11901-023-00629-0
154. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, et al. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology [Internet]. 2018 Oct;155(4):1140–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.006
155. Kram M. Galectin-3 inhibition as a potential therapeutic target in non-alcoholic steatohepatitis liver fibrosis. World J Hepatol [Internet]. 2023 Feb 27;15(2):201–7. Available from: http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v15.i2.201
156. Xi Y, Li Y, Xu P, Li S, Liu Z, Tung HC, et al. The anti-fibrotic drug pirfenidone inhibits liver fibrosis by targeting the small oxidoreductase glutaredoxin-1. Sci Adv [Internet]. 2021 Sep 3;7(36):eabg9241. Available from: http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abg9241
157. Komiya C, Tanaka M, Tsuchiya K, Shimazu N, Mori K, Furuke S, et al. Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis. Sci Rep [Internet]. 2017 Mar 17;7:44754. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/srep44754
158. Ure DR, Trepanier DJ, Mayo PR, Foster RT. Cyclophilin inhibition as a potential treatment for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2020 Feb;29(2):163–78. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1703948
159. Panzitt K, Wagner M. FXR in liver physiology: Multiple faces to regulate liver metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [Internet]. 2021 Jul 1;1867(7):166133. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166133
160. Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment. J Hepatol [Internet]. 2023 Nov;79(5):1317–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.034
161. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2015 Mar 14;385(9972):956–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4
162. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2019 Dec 14;394(10215):2184–96. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7
163. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, Goodman Z, Younossi Z, Harrison SA, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study. J Hepatol [Internet]. 2022 Mar;76(3):536–48. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.029
164. Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, Anstee QM, Kowdley KV, Rinella ME, et al. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol [Internet]. 2023 Nov;79(5):1110–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.014
165. Lindén D, Romeo S. Therapeutic opportunities for the treatment of NASH with genetically validated targets. J Hepatol [Internet]. 2023 Oct;79(4):1056–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.007
166. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges-Gut [Internet]. 2020 Oct;69(10):1877–84. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319104
167. Ratziu V, Charlton M. Rational combination therapy for NASH: Insights from clinical trials and error. J Hepatol [Internet]. 2023 May;78(5):1073–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.025

Métodos no Invasivos para Determinar la Fibrosis

Autores:
Leonardo de Lucca Schiavon.*, Janaína Luz Narciso Schiavon.**, Roberto José de Carvalho-Filho.***

Introducción

El inicio y la progresión de la fibrosis hepática representan un evento crítico en el continuo de la enfermedad hepática crónica, y sirve como una demarcación fundamental que influye significativamente en la trayectoria clínica. La presencia y gravedad de la fibrosis hepática están fuertemente relacionadas con los resultados pronósticos en diferentes etiologías, destacando las importantes implicaciones clínicas de esta afección.[1-3] Se ha demostrado que la fibrosis avanzada y la cirrosis están fuertemente relacionadas con la descompensación hepática, la mortalidad relacionada con el hígado y el carcinoma hepatocelular.[1-3] Durante muchos años, la biopsia hepática se ha considerado el estándar de referencia para el diagnóstico y estadificación de la fibrosis hepática. Proporciona información sobre la actividad necroinflamatoria y juega un papel fundamental en el diagnóstico de enfermedades hepáticas seleccionadas. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para la evaluación histológica, como los sistemas de puntuación METAVIR, Scheuer, Batts-Ludwig; el sistema de puntuación Ishak para la hepatitis viral; los criterios de Brunt; y la puntuación de actividad NAFLD (NAS, *NAFLD activity score*) para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*).[4-10] Sin embargo, la biopsia hepática es una técnica costosa e invasiva con morbilidades asociadas. Las complicaciones menores son relativamente comunes y aproximadamente una cuarta parte de los pacientes experimentan dolor en el cuadrante superior derecho o en el hombro derecho después de la biopsia hepática.[11] Las complicaciones graves son raras, con tasas de hemorragia significativas que oscilan entre 1% y 2% y una tasa de mortalidad inferior a 0.2% en las series más grandes.[12] Ha habido inquietudes y preguntas sobre la eficacia de la biopsia hepática para estadificar la fibrosis. En estudios anteriores se han planteado cuestiones relacionadas con posibles errores de muestreo y una notable variabilidad intra e inter observador.[13] Dado que la biopsia del hígado representa solo 1/50,000, la heterogeneidad de la fibrosis hepática en la mayoría de las enfermedades hepáti-

*Profesor Asociado de Gastroenterología, coordinador del Servicio de Gastroenterología, Universidad Federal de Santa Catarina, Brasil.
**Profesor Asociado de Gastroenterología, Universidad Federal de Santa Catarina, Brasil.
***Profesor Adjunto de Gastroenterología, Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

cas y la insuficiencia del tamaño de la muestra pueden causar un sesgo considerable en la evaluación de la histología hepática.[14] Estas limitaciones han estimulado el avance de técnicas no invasivas para evaluar fibrosis hepática. Aunque algunos de estos métodos ahora se emplean ampliamente, la biopsia hepática sigue siendo útil en determinadas situaciones, particularmente cuando se investiga la etiología de enfermedades complejas o cuando surgen discrepancias entre los síntomas clínicos y el grado de fibrosis determinado mediante metodologías no invasivas.

Descripción general de las pruebas no invasivas para la fibrosis hepática (NITs)

En los últimos años, se han propuesto varias pruebas no invasivas para la fibrosis hepática (NITs, *Non-Invasive tests for liver fibrosis)* con distintos grados de rendimiento diagnóstico según la etiología de la enfermedad, la prevalencia de fibrosis en la población estudiada y otras características como la edad y las comorbilidades. Las NITs se pueden clasificar en biomarcadores basados en suero y basados en elastografía (imagen). Ambas modalidades muestran buena reproducibilidad y alta aplicabilidad y están bien validadas para los escenarios clínicos más comunes.[15] Sin embargo, es necesario destacar algunas limitaciones. Aunque el importe de las pruebas séricas puede ser bajo si se emplean como exámenes de rutina, los biomarcadores específicos y las fórmulas patentadas suelen ser costosos.[15] De manera similar, las modalidades de elastografía requieren dispositivos caros que pueden no estar ampliamente disponibles, particularmente en regiones con recursos limitados. Además, si bien las NITs basadas en suero no patentadas suelen demostrar un alto grado de aplicabilidad, estas pruebas están más sujetas a la influencia de enfermedades extrahepáticas que otras NITs. Las NITs basadas en elastografía se fundamentan en la medición de la rigidez hepática (LSM, *liver stiffness measurement*), que se puede obtener mediante diferentes métodos, cada uno con sus propias particularidades, ventajas y limitaciones, que se analizarán más adelante.

Otro aspecto importante es que el rendimiento diagnóstico de las NITs se evaluó principalmente comparando su sensibilidad, especificidad y área bajo la característica operativa del receptor (AUROC, *area under the receiver operating characteristic curve*) con la biopsia hepática como estándar de referencia. El AUROC varía de 0 a 1, donde un valor de 0 indica una prueba perfectamente inexacta y un valor de 1 refleja una prueba perfectamente precisa.[16] Por regla general, un AUROC de 0.5-0.69 sugiere una discriminación deficiente, 0.7-0.79 es aceptable, 0.8-0.89 es excelente y 0.9 o más es sobresaliente.[16] Sin embargo, las limitaciones de la biopsia antes mencionadas dificultan la interpretación del desempeño real de los marcadores sustitutos de fibrosis. Mehta et al., demostraron que, considerando un espectro de precisiones de la biopsia y diferentes tasas de prevalencia de fibrosis, incluso en las circunstancias más favorables, no se puede alcanzar un AUROC > 0.90, ni siquiera con un marcador perfecto.[17]

También es fundamental señalar que la mayoría de las NITs se desarrollaron y validaron en centros de referencia terciarios en poblaciones con alta prevalencia de fibrosis avanzada. Esto puede influir en el rendimiento de la prueba en los estudios porque la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV, *positive predictive value*) y valor predictivo negativo (NPV, *negative predictive value*) de una prueba están significativamente influenciados por la prevalencia de la afección.[18] Idealmente, las pruebas de diagnóstico deberían desarrollarse y evaluarse utilizando datos de las poblaciones en las que están previstas para su uso. Por tanto, la utilidad de algunas NITs puede verse limitada en determinados escenarios clínicos, especialmente en atención primaria.

El uso clínico de estas pruebas también debe considerar la baja capacidad de las NITs para detectar etapas tempranas de fibrosis. Debido a esta característica, se adoptó una visión más orienta-

TABLA 1. Principales biomarcadores estudiados como pruebas no invasivas para fibrosis hepática.

Biomarcadores directos (tipo I)	Biomarcadores indirectos (tipo II)
Procolágeno tipo 1 (PCICP)	Aspartato aminotransferasa (AST)
Procolágeno tipo 3 (PCIIINP)	Alanina aminotransferasa (ALT)
Colágeno tipo IV	Conteo de plaquetas
Fibronectina	Gamma-glutamiltransferasa (GGT)
YKL-40	Bilirrubina
Laminina	Albúmina
Ácido hialurónico	Haptoglobina
Metaloproteinasas de matriz	Apolipoproteína A1
Inhibidores tisulares de metaloproteinasa (TIMPs)	Alfa-2-macroglobulina
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	
Factor de crecimiento plaquetario (PDGF)	

da al pronóstico. Las personas pueden clasificarse como de alto o bajo riesgo, según los resultados de las NITs. Se pueden proponer estrategias de seguimiento y terapéuticas según el "estado de riesgo". Por lo tanto, el término enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD, *compensated advanced chronic liver disease*) se ha propuesto como término alternativo para pacientes con enfermedad hepática crónica en riesgo de desarrollar hipertensión portal clínicamente significativa.[19] Este enfoque podría reflejar con mayor precisión la noción de que el espectro que abarca la fibrosis grave y la cirrosis es continuo, y la diferenciación entre ambas suele ser un desafío, basándose únicamente en criterios clínicos.[19] Si bien, la utilización de NITs no se limita a entornos de enfermedades avanzadas, esta estrategia sugerida, centrada en identificar cACLD a través de NITs, sirve como ilustración práctica de un enfoque contemporáneo para las enfermedades hepáticas crónicas.

NITs a base de suero

Principios generales de las NITs basadas en suero

Las NITs a base de suero se pueden dividir en biomarcadores directos (Clase I) e indirectos (Clase II). Los biomarcadores directos abarcan los componentes residuales de la matriz hepática. Estos componentes son generados por las células estrelladas hepáticas (HSCs, *hepatic stellate cells*) durante la remodelación de la matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*). Estos marcadores indican directamente la acumulación o eliminación de ECM.[20] Los biomarcadores indirectos incluyen pruebas de rutina relacionadas con la función, inflamación o daño del hígado.[20] Los biomarcadores séricos más estudiados para cada categoría se enumeran en la **TABLA 1**. Debido a su precisión relativamente baja cuando se usan solas, en la práctica clínica las NITs basadas en suero se utilizan combinando dos o más pruebas en los modelos. Estos modelos de diagnóstico pueden calcularse fácilmente o son más complejos, requiriendo calculadoras desarrolladas específicamente para este fin. Además, los modelos pueden combinar solo marcadores directos y tener bajo costo o incluir ambas categorías de marcadores en fórmulas patentadas con mayor precio para uso práctico. A continuación se comentan los principales modelos basados en biomarcadores séricos estudiados para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. (**TABLA 2**).

Relación AST/ALT

La relación AST/ALT (*aspartato aminotransferasa / alanina aminotransferasa*) fue descrita por primera vez por De Ritis en 1957[21] y es uno de los modelos más conocidos para evaluar la gravedad de las enfermedades hepáticas crónicas. Esta prueba ha sido estudiada como biomarcador de fibrosis hepática para varias enfermedades hepáticas crónicas.[22-27] Aunque la relación AST/ALT ha demostrado cierto valor diagnóstico para detectar cirrosis, sus resultados, en general, fueron significativamente inferiores a los de otros modelos simples, particularmente para estadios intermedios de fibrosis.[26-28] La relación AST/ALT puede verse influenciada por

TABLA 2. Principales modelos para diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática.

Modelo	Componentes
AST/ALT	AST, ALT
APRI	AST, conteo de plaquetas
FIB-4	AST, ALT, conteo de plaquetas, edad
Puntuación de fibrosis NAFLD	Edad, IMC, glucosa en ayunas alterada/diabetes, AST, ALT, conteo de plaquetas, albúmina
GPR	GGT, conteo de plaquetas
Fibrotest#	Edad, sexo, haptoglobina sérica, α2-macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total
Fibrometer#	Conteo de plaquetas, índice de protrombina, AST, α2-macroglobulina, ácido hialurónico, nitrógeno ureico en sangre y edad
Fibrosis hepática mejorada (ELF)#	Edad, TIMP-1, PIIINP y ácido hialurónico
Hepascore#	Edad, sexo, α2-macroglobulina, ácido hialurónico, GGT y bilirrubina total
FIBROSpect#	TIMP-1, α2-macroglobulina y ácido hialurónico
#Fórmulas patentadas	

diversos factores hepáticos y extrahepáticos y no se considera precisa para la estimación no invasiva de la fibrosis hepática.

Índice de relación AST/plaquetas (APRI)

El índice de relación AST y plaquetas (APRI, *AST-to-platelet ratio index*) se calcula como (AST/límite superior del rango normal)/recuento de plaquetas (10^9/L) × 100. Fue introducido inicialmente por Wai et al.,[29] en 2003 y desde entonces se ha convertido en uno de los marcadores de fibrosis no invasivos más investigados en la infección crónica por VHC. APRI se basa en el principio de que el deterioro de la fibrosis y el aumento de la presión portal se correlacionan con disminución de la producción de trombopoyetina por los hepatocitos, mayor secuestro de plaquetas en el bazo y disminución del aclaramiento de AST.[30-33] En un metanálisis de 40 estudios en pacientes con hepatitis C crónica, APRI mostró un AUROC resumido para el diagnóstico de fibrosis significativa (≥ F2 según METAVIR), fibrosis grave (≥ F3) y cirrosis de 0.77, 0.80 y 0.83, respectivamente.[34] En este metanálisis, el mejor punto de corte para diagnosticar fibrosis significativa fue 0.7, con sensibilidad y especificidad resumidas de 77% y 72%, respectivamente. Para la detección de cirrosis, el punto de corte óptimo fue 1.0, con sensibilidad y especificidad resumidas de 76% y 72%, respectivamente.[34] Un umbral de 2.0 mostró una especificidad de 91% para diagnosticar cirrosis, pero una sensibilidad baja de 46%.[34]

El APRI también se evaluó para la predicción de fibrosis en la hepatitis B crónica en un metanálisis de 30 estudios.[35] El AUROC resumido para la predicción de fibrosis y cirrosis significativas fue 0.77 y 0.75, respectivamente. El APRI presentó menor precisión diagnóstica que FIB-4 y Fibrotest® para la predicción de cirrosis, y la heterogeneidad del APRI para detectar fibrosis significativa se vio afectada por la mediana de edad, y la de cirrosis se vio afectada por la etiología.[35]

En un estudio de 145 pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), el APRI mostró peor rendimiento que otros NITs como FIB-4 y NFS.[36] El AUROC del APRI para predecir fibrosis avanzada fue 0.67, con sensibilidad de 27% y especificidad de 89% con un punto de corte de 1.0.[36] Se observaron resultados similares en otras cohortes, lo que indica que el APRI puede no ser la primera opción para la evaluación de la fibrosis en MASLD.[37-40] De manera similar, en un metanálisis de 14 estudios que incluyeron 1,015 pacientes con hepatitis autoinmune, el APRI mostró solo un desempeño modesto, con un AUROC resumido para la predicción de fibrosis y cirrosis significativas de 0.66 y 0.75, respectivamente.

Aunque los datos sobre el APRI como predictor de resultados relacionados con el hígado son escasos, un metanálisis publicado en 2021 mostró un índice de riesgo ajustado (HR) de 4.24 (2.15-8.38) para la predicción del carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes con hepatitis C crónica.[41] El APRI también se asoció con mortalidad relacionada con el hígado en pacientes con hepatitis C, hepatitis B y MASLD.[40-42]

FIB-4

FIB-4 es un NIT basado en variables simples, como edad, AST, ALT y recuento de plaquetas, que también fue desarrollado y validado inicialmente para la hepatitis C crónica.[43,44] Los datos iniciales mostraron que los valores de FIB-4 < 1.45 tenían un NPV de 94.7% para excluir la fibrosis grave (F3-F4) con una sensibilidad de 74.3%.[44] Un FIB-4 superior a 3.25 tuvo un valor predictivo positivo (PPV) de 82.1% con especificidad de 98.2%.[44] Esta NIT fue evaluada en varios otros estudios, incluyendo pacientes infectados por VHC con resultados similares, aunque se pueden observar variaciones significativas dependiendo de la metodología utilizada.[28,45-47] El índice de FIB-4 también se evaluó en hepatitis B crónica, aunque en un número menor de estudios en comparación con hepatitis C. En un metanálisis de 13 estudios que incluyeron 2,953 pacientes, el resumen del AUROC para la predicción de fibrosis y cirrosis significativas fue 0.75 y 0.87, respectivamente.[35] Como se mencionó anteriormente, en este metanálisis, el desempeño de FIB-4 para la predicción de cirrosis en pacientes con VHB fue superior al del APRI. Si bien se observaron resultados similares con respecto al desempeño del APRI y FIB-4 para la detección de fibrosis significativa, a diferencia del APRI, el análisis de heterogeneidad para FIB-4 no fue estadísticamente significativo.[35] En un metanálisis de datos de pacientes individuales, que incluyeron más de 5,000 pacientes con MASLD, se comparó FIB-4 con una NIT basada en imágenes (elastografía transitoria de FibroScan®) y otras NITs simples basadas en suero (APRI, puntuación de fibrosis NAFLD y Relación AST/ALT).[48] FIB-4 exhibió una AUROC de 0.76 y 0.80 para predecir fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis en histología, respectivamente.[48] Aunque estos resultados fueron subóptimos y significativamente inferiores en comparación directa con FibroScan®, FIB-4 tuvo mejor rendimiento que APRI y la relación AST/ALT. Además, la combinación secuencial de FIB-4 y FibroScan® demostró ser el mejor enfoque para descartar fibrosis avanzada y diagnosticar aquellas con mayor riesgo.[48] Los puntos de corte para FIB-4 para predecir la fibrosis en pacientes con MASLD no son los mismos que los descritos originalmente para pacientes con VHC. El punto de corte inferior de 1.30 es el más utilizado, aunque el metaanálisis mencionado sugiere un punto de corte de solo 0.88 para excluir la fibrosis avanzada.[36,48,49] Sin embargo, utilizar un punto de corte tan bajo puede aumentar el número de casos no clasificables, reduciendo así la utilidad clínica de la prueba. La edad también parece ser un factor de confusión cuando se trata de NIT para pacientes con MASLD. Los datos sugieren que FIB-4 no es confiable para sujetos menores de 35 años y que el límite inferior debe ajustarse a 2.0 en personas con más de 65 años.[50] El punto de corte superior de FIB-4 para MASLD varió entre 2.31 y 3.25 en los estudios principales.[36,48,49] FIB-4 también se asocia con eventos relacionados con el hígado y mortalidad entre pacientes con MASLD.[40]

NAFLD fibrosis score (NFS)

La NFS es una NIT desarrollada específicamente para estimar la fibrosis hepática en pacientes con MASLD que incluye siete variables: edad, IMC, alteración de la glucosa en ayunas/diabetes, AST, ALT, recuento de plaquetas y albúmina. El estudio original publicado en 2007 incluyó 733 pacientes con MASLD confirmado por biopsia, divididos en grupos de estimación (N = 480) y validación (N = 253).[51] En este estudio, el AUROC para fibrosis avanzada (F3-F4) fue 0.88 y 0.82 en los grupos de estimación y validación, respectivamente.[51] En el grupo de validación, el corte inferior (-1.455) mostró un NPV de 88% para excluir la fibrosis avanzada, y el corte superior (0.676) mostró un PPV de 82% para diagnosticar la fibrosis avanzada.[51]

La NFS también se evaluó en el metanálisis de datos de pacientes individuales mencionado anteriormente, que también incluyó FibroScan®, APRI, FIB-4 y la relación AST/ALT.[48] La NFS mostró un AUROC de 0.73 y 0.78 para predecir fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis en histología, respectivamente.[48] Aunque estos resultados son mejores que los observados para APRI y la relación AST/ALT, son ligeramente peores que los observados para FIB-4. Este metanálisis también sugiere que la optimización de los puntos de corte puede mejorar el rendimiento de la NFS en la predicción de fibrosis significativa. Los puntos de corte ajustados para <-2.55 y ≥0.28 mostraron una sensibilidad de 74%, una especificidad de 78%, con 10% de pacientes clasificados erróneamente y 56% dentro del intervalo indeterminado.[48] De manera similar a FIB-4, NFS ha demostrado la capacidad de estratificar a los pacientes con MASLD según la morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado.[40]

Relación gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)-plaquetas (GPR)

GPR es un modelo simple basado en niveles de GGT y recuento de plaquetas que se propuso en 2015 como NIT para estimar la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica.[52] Los resultados del estudio original mostraron que el GPR era más preciso que APRI y Fib-4 en África occidental, pero no superior al APRI y FIB-4 en Francia. Otros estudios confirmaron que el GPR no era superior a las NITs más tradicionales, como el APRI y FIB-4.[53-55] Además, el GPR mostró baja correlación con las mediciones de elastografía transitoria de la fibrosis hepática en pacientes VIH positivos con hepatitis B crónica.[56] Por tanto, aunque el GPR podría representar una opción sencilla para uso clínico, no parece tener ninguna ventaja sobre otras pruebas más utilizadas.

FibroTest®

La puntuación FibroTest® se describió originalmente en 2001 y es uno de los modelos más validados para predecir la fibrosis hepática en pacientes con VHC.[57] Se calcula accediendo a un sitio web propio e ingresando la edad, sexo y niveles séricos de haptoglobina, α2-macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total del paciente.

Una revisión sistemática de nueve estudios (N = 1,679) que evaluaron FibroTest® en pacientes con VHC mostró un AUROC de 0.81 para fibrosis significativa y de 0.90 para cirrosis.[58] Sin embargo, otra revisión sistemática reveló que al considerar solo comparaciones directas entre FibroTest® y otros NITs, el APRI se asoció con un AUROC solo ligeramente menor que el FibroTest® para fibrosis significativa (diferencia mediana entre AUROCs, -0.03; rango, -0.10 a 0.07), pero no hubo diferencias para la cirrosis (diferencia mediana entre AUROCs, 0.0; rango, -0.04 a 0.06).[59] Además, FibroTest® no fue superior a FIB-4 y otros modelos como FibroMeter® y Hepascore® para el diagnóstico de la fibrosis relacionada con el VHC.[59]

FibroTest® también se ha estudiado en pacientes con hepatitis B crónica. Un metanálisis de 16 estudios (N = 2,494) mostró un AUROC resumido para FibroTest® para predecir fibrosis y cirrosis significativas de 0.84 y 0.87, respectivamente.[60] En otro metanálisis, el AUROC resumido de APRI, FIB-4 y FibroTest® para fibrosis significativa en pacientes con VHB fue 0.77, 0.75 y 0.84, respectivamente. Para la cirrosis, el AUROC resumido de APRI, FIB-4 y FibroTest® fue 0.75, 0.87 y 0.90, respectivamente.[35]

Un metanálisis de FibroTest® en pacientes con MASLD mostró un AUROC de 0.77 para detectar fibrosis significativa y 0.92 para cirrosis. El rendimiento de FibroTest® para la cirrosis parece ser superior al de pruebas más simples como FIB-4 y NFS; sin embargo, los resultados para las etapas intermedias de fibrosis no son claramente diferentes. FibroTest® también fue un fuerte predictor de muerte relacionada con el hígado en un estudio prospectivo que incluyó a 1,079 pacientes con MASLD, con resultados incluso mejores que los observados en pacientes con hepatitis C.[61] Estos datos indican que FibroTest® es un predictor sólido de fibrosis y puede ser clínicamente útil. Sin embargo, la ausencia de una clara superioridad de FibroTest® sobre otros modelos gratuitos y fácilmente disponibles limita el uso de este marcador, especialmente en escenarios de restricciones económicas.

FibroMeter®

FibroMeter® comprende una colección de indicadores de fibrosis hepática constituida por varias combinaciones de mediciones biométricas y parámetros sanguíneos, diseñados para evaluar la fibrosis en diversas formas de enfermedades hepáticas crónicas.[62] Actualmente, se emplean diversas variantes del FibroMeter® para estimar fibrosis hepática en diferentes etiologías primarias de la enfermedad hepática, como hepatitis viral, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y enfermedad hepática alcohólica.

FibroMeter® Virus de segunda generación (V2G), desarrollado inicialmente como NIT para hepatitis C crónica, incluye los siguientes parámetros: edad, sexo, AST, urea, plaquetas, tiempo de protrombina, hialuronato y alfa2-macroglobulina.[63] En la tercera generación de FibroMeter® Virus (V3G), el hialuronato se ha sustituido por GGT, el cual es un parámetro más disponible.[64] En la hepatitis C, una revisión sistemática mostró que FibroMeter® V2G exhibió un AUROC combinada de 0.82 para fibrosis significativa y 0.91 para cirrosis.[59] Las comparaciones directas mostraron que FibroMeter® V2G funcionó mejor que APRI y FibroTest® en la detección tanto de fibrosis significativa como de cirrosis.[59,65] Más recientemente, un estudio bra-

sileño demostró que FibroMeter® V3G tiene un AUROC numéricamente mayor que APRI para fibrosis significativa (F0/F1 vs. F2/F3/F4), pero no alcanza significancia estadística (0.855 vs. 0.815, P = 0.06).[64]

En un estudio que incluyó 255 pacientes con hepatitis B crónica, FibroMeter® V2G mostró un AUROC más alta que FibroTest® y Hepascore® para el diagnóstico de fibrosis significativa (0.84, 0.77 y 0.75, respectivamente); sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a fibrosis avanzada y cirrosis.[66] Aunque en este estudio el rendimiento de los tres modelos fue similar tanto en hepatitis B como en C, el riesgo de subestimar la fibrosis fue mayor en la hepatitis B.[66]

En pacientes con MASLD, un metanálisis mostró un AUROC combinada de 0.89 para el FibroMeter® V2G en la predicción de fibrosis avanzada.[67] El mismo metanálisis abordó el rendimiento de variantes de FibroMeter®, como FibroMeter® NAFLD y FibroMeter® VCTE, con resultados variables.[67] FibroMeter® V2G no fue significativamente diferente de NFS en la predicción de fibrosis significativa en un estudio que incluyó a 88 pacientes con MASLD comprobado por biopsia.[68] De manera similar, un estudio que evaluó a 142 pacientes no logró mostrar la superioridad de FibroMeter® sobre APRI, BARD, FIB-4 y NFS para detectar fibrosis avanzada.[69] Por el contrario, un estudio más amplio que incluyó 452 pacientes con MASLD comprobado mediante biopsia mostró que FibroScan® y FibroMeter® V2G fueron las dos pruebas de mejor rendimiento, con AUROC para fibrosis avanzada (F3/4) de 0.831 y 0.17, respectivamente, que fueron significativamente más altos que APRI, FIB4, FibroTest®y Hepascore®.[70] En el mismo estudio, FibroMeter® V2G mostró importancia pronóstica en pacientes con MASLD.

Enhaced liver fibrosis (ELF®)

La prueba ELF® evalúa tres componentes involucrados en el metabolismo de la matriz hepática: ácido hialurónico, péptido terminal de aminoácido del procolágeno III (PIIINP) e inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 (TIMP-1).[71] ELF® se ideó en un estudio que incluyó a 1,021 sujetos y demostró un AUROC de 0.804 para fibrosis significativa.[72] En esta cohorte inicial, que contiene una amplia gama de enfermedades hepáticas, ELF® pudo detectar fibrosis con una sensibilidad de 90% y descartar fibrosis significativa con valor predictivo negativo de 92%.[72] ELF® ha sido validado para varias etiologías específicas de fibrosis hepática, como MASLD,[73] hepatitis C,[74,75] coinfección por VIH y hepatitis C,[76] hepatitis B,[77] colangitis biliar primaria,[78] colangitis esclerosante primaria[79] y enfermedad hepática alcohólica.[80] En un metanálisis reciente que incluyó sesenta y tres estudios con un total de 19,285 pacientes con o en riesgo de varias enfermedades hepáticas, ELF® mostró un AUROC combinada de 0.811, 0.812 y 0.810 para detectar fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente.[81] Es importante señalar que la mayoría de los estudios incluidos en este metanálisis involucraron hepatitis C y MASLD. Además, se han propuesto varios puntos de corte y el rendimiento varía mucho según la etiología de la enfermedad hepática.[81] Los mejores resultados se observaron para la enfermedad hepática alcohólica y hepatitis C.[81]

ELF® se comparó con otras NITs, como FibroScan®, ARFI, APRI y FIB-4, en un estudio de 107 pacientes con hepatitis C crónica.[82] En este estudio, FibroScan® mostró el mejor rendimiento y ELF® no fue significativamente diferente de las otras NITs evaluadas.[82] Por el contrario, ELF® mostró mejores resultados que APRI y FIB-4 en la coinfección por VIH y hepatitis C.[83] En MASLD, un metanálisis de más de 40,000 participantes mostró que ELF® era el mejor predictor de fibrosis avanzada (F3/F4) en comparación con otras NITs basadas en suero.[84] Sin embargo, en este metanálisis, FIB-4 fue el mejor predictor de fibrosis y cirrosis, y FibroMeter® mostró los mejores resultados para fibrosis significativa.[84] El test ELF® también demostró utilidad como prueba de cribado en población general y en grupos de riesgo de fibrosis, con mejores resultados que el FIB-4 y el NFS.[85] Un estudio reciente de 1,327 personas que evaluaron ELF® como prueba de segunda línea después de FIB-4 y/o NFS indeterminados o elevados demostró que ELF® es un predictor sólido de descompensación hepática y mortalidad.[86] ELF® ≥9.8 fue muy sensible para predecir malos resultados, y los pacientes con ELF® ≥13 pueden beneficiarse de una evaluación clínica urgente.[86]

Hepascore®

Hepascore® es un modelo patentado que combina edad, sexo y cuatro biomarcadores (α2-macroglobulina, ácido hialurónico, GGT y bilirrubi-

na total). Se diseñó en una cohorte de pacientes con hepatitis C crónica, donde exhibió un AUROC para fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis de 0.82, 0.90 y 0.89, respectivamente.[87] Una ventaja interesante de Hepascore® es que puede automatizarse completamente utilizando un único analizador y una sola muestra de suero. Esta NIT también se ha estudiado en otras etiologías de enfermedad hepática, como MASLD, hepatitis B crónica y enfermedad hepática alcohólica.[88] En un metanálisis que incluyó 21 estudios de diversas causas de enfermedad hepática, Hepascore® mostró un AUROC ajustada de 0.83 para predecir fibrosis significativa, 0.89 para fibrosis avanzada y 0.93 para cirrosis.[88] Sin embargo, Hepascore® tuvo mejor capacidad de diagnóstico para la fibrosis significativa y avanzada en hepatitis C crónica, hepatitis B crónica y enfermedad hepática alcohólica que MASLD y la hepatitis viral coinfectada por VIH.[88]

En comparación con otras NITs en pacientes con hepatitis C, un metanálisis no mostró ventajas claras de Hepascore® sobre APRI, FIB-4 o FibroTest®.[59] En MASLD, por otro lado, un estudio que incluyó 271 pacientes demostró que Hepascore® tiene mayor precisión y un rango indeterminado más bajo que las pruebas simples de fibrosis sérica como FIB-4, NFS y APRI para la fibrosis avanzada, y mayor precisión que FibroScan® en individuos obesos.[89] Hepascore® también mostró importancia pronóstica en pacientes con hepatitis C crónica y usuarios de metotrexato a largo plazo.[90,91]

NITs basadas en imágenes

Principios de la elastografía hepática

Se han desarrollado varias NITs basadas en imágenes para estimar el estadio de fibrosis mediante la evaluación de LSM mediante dispositivos de elastografía, como ultrasonido (US, *ultrasound*) o imagen por resonancia magnética (IRM). Este equipo puede monitorear el comportamiento del tejido hepático cuando se aplica una fuerza externa o interna y proporciona LSM, que es directamente proporcional a la gravedad de la fibrosis hepática.

Las técnicas de elastografía difieren en sus abordajes físicos pero se pueden agrupar en dos tipos principales (**FIGURA 1**):

a) Elastografía de deformación (SE, *strain elastography):* también llamada elastografía cuasiestática, fue una de las primeras técnicas de elastografía desarrollada.[92] Compara imágenes ecográficas antes y después de aplicar compresión externa al tejido o mediante movimiento fisiológico interno. Se miden las distorsiones relativas (deformaciones) y las áreas de la imagen que están menos deformadas son las más rígidas. La falta de estandarización del estrés aplicado y del movimiento fisiológico del hígado inducido por la respiración hace que la LSM cuantitativa sea poco confiable e insuficientemente precisa para su uso en la práctica clínica.[93]

b) Elastografía por ondas de corte (SWE, *shear wave elastography*): las técnicas de elastografía por ecografía y resonancia magnética utilizan ondas mecánicas con desplazamiento perpendicular a través del tejido hepático (ondas de corte), miden su velocidad de propagación y estiman la LSM, que se correlaciona con la cantidad de fibrosis hepática evaluada por biopsia hepatica. La velocidad de la onda de corte calculada se convierte en kilopascales (kPa), la unidad del módulo de Young E (3*pvs*2, donde *p* es la densidad del tejido y *vs* es la velocidad de la onda de corte). Este cálculo se realiza bajo los siguientes supuestos: el tejido es puramente elástico e incompresible, su respuesta elástica es lineal y su densidad se considera constante en 1000 kg/m^3. Es importante señalar que la elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance elastography*) también informa el módulo de corte en kPa, pero con valores tres veces más pequeños que el módulo de Young utilizado para informar los resultados de las técnicas por US.[94] Las técnicas de elastografía por ondas de corte basadas en US se pueden dividir en dos subgrupos según la naturaleza de los estímulos excitadores: elastografía transitoria (TE, *transient elastography*), que utiliza un empuje externo mecánico, y dispositivos de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI, *acoustic radiation force impulse*), que utilizan un impulso de empuje acústico interno. (**FIGURA 1**). En TE, la tensión dinámica se produce mediante un dispositivo vibratorio mecánico sobre el hígado, a través de la piel, y se miden ondas de corte paralelas a la excitación. Por otro lado, en las técnicas ARFI, la tensión dinámica es producida por ARFI en la dirección normal con una única ubicación focal (llamada elastografía de onda de corte puntual o pSWE, *point shear wave elastography*) o con múltiples zonas focales (llamada elastografía de onda de corte bidimensional o 2D-SWE, bi-dimensional shear wave elastography). En ambas técnicas ARFI,

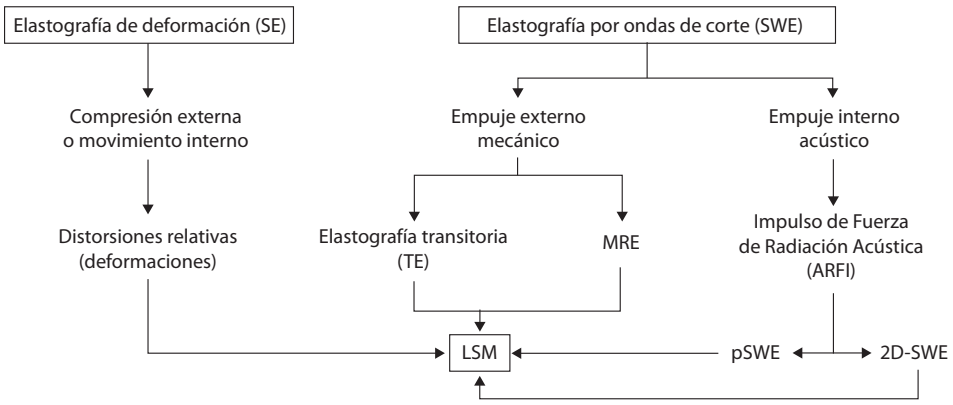


FIGURA 1. Tipos de elastografía según el abordaje físico.

MRE, elastografía por resonancia magnética. pSWE: elastografía por ondas de corte puntuales. 2D-SWE, elastografía bidimensional por ondas de corte. LSM, medición de la rigidez hepática.

las ondas de corte se miden perpendiculares al plano de excitación.

Tipos de elastografía hepática (Tabla 3)

Elastografía por ondas de corte puntual

La elastografía por ondas de corte puntual (pSWE) se realiza utilizando dispositivos de US convencionales con sondas estándar. Estas sondas envían un "pulso de empuje acústico" (ARFI) a una región específica de excitación (llamada ROE). Algunas de las ondas longitudinales generadas por ARFI se convierten en ondas de corte de 100 a 500 Hz que se propagan perpendicularmente entre 5 y 10 mm del ROE.[95] La velocidad de la onda de corte se calcula como la relación entre la distancia y el tiempo de propagación, y los resultados se dan en metros por segundo (m/s) o kPa. La principal ventaja de pSWE es el uso convencional de dispositivos de US, que proporcionan visualización directa de la región de interés (ROI, *region of interest*) e información anatómica mediante imágenes en modo B, evita las estructuras que interfieren y ofrecen evidencia visual de la estructura del hígado. Un pequeño ROI, un rango estrecho de valores y criterios de mala calidad no bien validados son algunas de sus principales desventajas.[96] Además, cada fabricante especifica diferentes puntos de corte de referencia para estimar el estadio de fibrosis y se han identificado variaciones significativas entre los dispositivos.[97] Se sugiere obtener al menos diez mediciones y considerar el valor de la mediana como resultado final, aunque algunos estudios han sugerido que cinco o seis mediciones pueden ser igualmente precisas.[98-100] Un cociente IQR/mediana < de 30% parece mejorar la precisión de la estadificación de la fibrosis hepática.[98]

Elastografía bidimensional por ondas de corte

De manera similar a pSWE, los dispositivos de elastografía por ondas de corte bidimensionales (2D-SWE) están integrados en un aparato ecográfico convencional.[101] Mediante el uso de diferentes enfoques dependiendo del equipo específico (cambios en el foco del haz, varios haces de empuje, etc.), se inducen múltiples ondas de corte, proporcionando un mapa de cuantificación bidimensional en tiempo real de la rigidez del hígado en un área de campo de visión de al menos un mínimo de 3.0 x 2.0 cm. Por lo general, las regiones azules son más blandas, las regiones verdes y amarillas exhiben una rigidez intermedia y las áreas rojas indican etapas de alta fibrosis. Al igual que pSWE, los exámenes son factibles en pacientes con obesidad o ascitis. Un ROI mayor y modificable y una gama más amplia de valores son ventajas adicionales. La mayoría de los dispositivos incluyen sistemas de control de calidad, que indican si las mediciones son confiables. Comúnmente se requiere un mapa de color homogéneo en el ROI y una desviación estándar a media ≤ de 30%, pero estos criterios no han sido suficientemente validados.[102,103] Para el cálculo final, se deben incluir de tres a cinco medi-

TABLA 3. Características de los principales métodos de elastografía hepática.

	pSWE	2D-SWE	TE	MRE
Primera descripción	2008	2004	2003	2000
Información de imagen	US modo B	US modo B	Solo modo A	IRM Convencional
ROI	Seleccionable y pequeño	Seleccionable y de tamaño modificable	Pequeño y no seleccionable	Seleccionable y de tamaño modificable (dibujable)
Criterios de calidad	No bien definidos	No bien validados	Bien definidos y validados	No bien definidos
Limitaciones	Rango estrecho de valores, con diferentes puntos de corte de referencia	Criterios de calidad no bien validados	Resultados poco confiables y fallas en las pruebas en pacientes con obesidad o ascitis	Fallas en las pruebas en pacientes con claustrofobia, marcapasos, dificultad para contener la respiración o sobrecarga significativa de hierro
Equipo (Empresa)	VTQ (Siemens®), ElastPQ (Philips®), Arietta (Hitachi Aloka®)	Aixplorer (SuperSonic Imagine®), ElastQ (Phillips®), Virtual Touch IQ (Siemens®), Logiq E9 (GE Healthcare®), Aplio 500 (Toshiba®), Resona 7 (Mindray®)	FibroScan (Echosens®), FibroTouch (Hisky Med®), Hepatus 6/5 (Mindray®), Liverscan (Eieling Technology Limited®)	GE Healthcare®, Philips®, Siemens®

pSWE: elastografía por ondas de corte puntuales. 2D-SWE, elastografía bidimensional por ondas de corte. TE: elastografía transitoria. MRE, elastografía por resonancia magnética. US, ultrasonido. IRM, resonancia magnética. ROI, región de interés.

ciones distintas con ondas de corte de alta calidad, y el resultado final se debe expresar como la media de mediciones válidas.[98,102]

Elastografía transitoria

Originalmente descrita como elastografía de pulso resuelta en el tiempo a finales de la década de 1990, la elastografía transitoria (TE, *transient elastography*) fue el primer método disponible comercialmente para evaluar la rigidez del hígado con fines clínicos.[104,105] Este método unidimensional emplea ondas elásticas junto con ultrasonido de baja frecuencia utilizando un dispositivo dedicado. En resumen, la sonda genera vibraciones de baja amplitud que se transmiten al tejido hepático. Posteriormente, se utilizan pulsos de ultrasonido para rastrear y medir la velocidad a la que estas ondas elásticas viajan a través del parénquima hepático. La velocidad de estas ondas es un indicador directo de la elasticidad del tejido; el tejido más rígido permite una propagación de ondas más rápida. El resultado final es el valor medio de todas las lecturas válidas, con resultados que normalmente oscilan entre 2.5 a 75.0 kPa. El resultado de la TE se considera fiable cuando se obtienen al menos diez mediciones y el rango intercuartil (IQR, *interquartile range*) es inferior a 30% del valor de la mediana. En los casos en los que el valor medio es inferior a 7.1 kPa, se considera aceptable una relación IQR/media más alta.[106] Además de sus criterios de calidad bien definidos, la TE ha sido el método de elastografía hepática más estudiado y ha sido validado en varias enfermedades hepáticas.[107-112] Igualmente, es un procedimiento rápido, simple y ampliamente disponible, en el lugar de atención, con alta reproducibilidad y excelente acuerdo entre observadores e intraobservadores (más de 85%).[96] Sin embargo, el ROI es bastante pequeño, no proporciona imágenes en modo B y tiene una aplicabilidad limitada en pacientes con obesidad o ascitis, en los que el examen adecuado a menudo no es confiable o no es posible. De hecho, se observan fallos en las pruebas y resultados poco fiables entre 4% y 16 % de los exámenes de TE realizados con FibroScan® (Echosens, París, Francia), los cuales están asociados con la obesidad y la experiencia limitada del operador.[113] La adopción de una sonda especial para pacientes obesos (llamada sonda XL) minimiza parcialmente este inconveniente.[114]

Elastografía por resonancia magnética

En la configuración de la MRE, se coloca un tambor neumático pasivo sobre el lóbulo hepático derecho. Este controlador pasivo está unido a un controla-

dor activo a través de un conducto polimérico, que reside fuera de la sala de examen. El controlador activo inicia ondas mecánicas dinámicas de baja frecuencia (a 60 Hz) que se transfieren al aparato pasivo. La membrana dócil del conductor pasivo participa en el movimiento oscilatorio, induciendo así la generación de ondas de corte acústicas que impregnan el tejido hepático. El protocolo consiste en una serie de cuatro interrupciones respiratorias, cada una de ellas con una duración de entre 11 y 16 s, concluyendo todo el procedimiento en uno o dos minutos, evitando la necesidad de contraste intravenoso. Después de la adquisición, el LSM se deriva de los patrones observados de desplazamiento de ondas y posteriormente se representa como imágenes mapeadas en colores conocidas como elastogramas. La evaluación analítica de la región de interés se realiza en cortes hepáticos transversales que miden entre 4 y 10 mm, excluyendo cuidadosamente las formaciones vasculares, para determinar la rigidez media del hígado, indicada en kPa.[115,116] El método es altamente reproducible, muestra una alta concordancia interobservador, tiene una tasa de fracaso muy baja (~4%) y no está significativamente influenciado por la edad, sexo, contenido de grasa del hígado o índice de masa corporal.[117-121] Además, se ha estudiado en una variedad de enfermedades hepáticas crónicas, incluso en el contexto posterior a un trasplante.[122,127] Sin embargo, la MRE sigue siendo costosa y necesita un radiólogo con capacitación especial en el método. Además, los criterios de calidad son subjetivos y no están bien definidos y tienen una posibilidad de aplicación limitada o nula en pacientes con claustrofobia, marcapasos, dificultad para contener la respiración y en aquellos con sobrecarga significativa de hierro.[128,130] Los pacientes con un T2* de 20 m/s o menos tienen una mayor probabilidad de MRE no diagnóstica.[130]

La **TABLA 3** presenta las características principales de las diversas técnicas de elastografía hepática.

Procedimientos técnicos

Para obtener mediciones precisas y maximizar la aplicación clínica de los resultados, el cumplimiento riguroso del protocolo es esencial para todos los métodos elastográficos basados en imágenes. Las recomendaciones se enumeran a continuación.[98,131,132]

- El paciente debe ayunar de 2 - 4 h antes del examen.
- Los exámenes deben realizarse con el paciente en decúbito supino o en posición ligeramente lateral izquierda, con el brazo elevado por encima de la cabeza para aumentar el espacio intercostal.
- Para TE, se debe seleccionar un transductor apropiado según el hábito corporal del paciente.
- Las mediciones deben realizarse mediante un abordaje intercostal en el lugar de la mejor ventana acústica. Normalmente, entre el séptimo y noveno espacio intercostal derecho, paralelo al espacio intercostal.
- El transductor debe estar perpendicular a la cápsula hepática. La colocación de la región de interés debe evitar vasos sanguíneos grandes, conductos biliares y masas. Se debe aplicar suficiente presión a la sonda para evitar sombras acústicas.
- Para el dispositivo 2D-SWE, la caja debe colocarse de manera que contenga un área de parénquima uniforme. Las mediciones deben tomarse entre 1.5 a 2.0 cm por debajo de la cápsula hepática para evitar artefactos de reverberación. La ubicación óptima para la generación máxima de ondas de corte es de 4.0 a 4.5 cm del transductor. Las mediciones deben apuntar a los segmentos 6 y 8 del lóbulo derecho. Después de la estabilización de la imagen real 2D-SWE durante 3 a 5 s, la imagen se congela y se realizan mediciones después de determinar el ROI (generalmente de 2 a 3 cm de tamaño).
- Se deben obtener diez mediciones a partir de diez imágenes independientes en la misma ubicación, utilizándose el valor medio para las técnicas TE y pSWE. Tres o cinco mediciones pueden ser apropiadas para 2D-SWE cuando se utiliza un parámetro de evaluación de calidad. Inmediatamente antes de iniciar el modo 2D-SWE, el paciente debe interrumpir de manera momentánea la respiración.
- Se debe utilizar IQR/M (rango intercuartil/mediana) como medida de calidad. Para mediciones de kPa, el IQR/M debe ser inferior a 0.3 (30%) y para m/s, debe ser inferior a 0.15 (15%) para obtener un conjunto de datos preciso.

- Para la MRE del hígado, los pacientes deben ayunar durante un mínimo de 3 a 4 h antes del examen de MRE. Los datos se pueden obtener durante una resonancia magnética abdominal completa o como parte de un protocolo limitado de resonancia magnética hepática. El examen se puede realizar antes o después de la administración de material de contraste a base de gadolinio. El conductor pasivo rígido debe colocarse sobre el lóbulo hepático derecho, con la posición superior-inferior centrada al nivel de la apófisis xifoides del esternón y la posición izquierda-derecha centrada sobre la línea medioclavicular derecha. Las apneas deben realizarse al final de la exalación. La imagen de exploración o localizador utilizada para la selección de cortes también debe obtenerse al final de la exalación. Las secciones deben colocarse en la zona transversal más ancha del hígado, aproximadamente 2 - 10 cm de los márgenes superior e inferior del hígado. Normalmente, se obtienen cuatro secciones. Una vez finalizado el examen, se deben revisar las imágenes para garantizar la calidad del diagnóstico. La MRE debe repetirse, si es necesario.
- Para todos los métodos de elastografía hepática basados en imágenes, los factores de confusión pueden afectar la precisión del LSM, como inflamación hepática aguda o crónica grave (indicada por una elevación de AST y/o ALT mayor a cinco veces el límite superior de normalidad), colestasis obstructiva, congestión hepática y enfermedad hepática infiltrativa. En estos entornos, la LSM puede dar lugar a una sobreestimación de la estadificación de la fibrosis y no debe utilizarse en la toma de decisiones clínicas.[31,133,138]

Análisis comparativos

Los estudios que compararon la precisión de TE, pSWE y 2D-SWE para evaluar la estadificación de la fibrosis informaron resultados comparables para los tres métodos, ya sea en estudios individuales o en metanálisis.[97,139-142]

Aunque la MRE y la VCTE parecen mostrar precisiones similares en la identificación de la cirrosis, la MRE demostró una precisión notablemente superior en comparación con la VCTE en la detección de fibrosis hepática clínicamente significativa en los estadios F2-F4.[143]

No obstante, la MRE podría superar a la VCTE en el diagnóstico preciso de la fibrosis entre personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). La evidencia de un estudio transversal prospectivo indica que la MRE identificó la presencia de cualquier etapa de fibrosis (etapa 1 o mayor) con una puntuación del área bajo la característica operativa del receptor (AUROC) de 0.82, en contraste con la VCTE, que alcanzó una puntuación de 0.67.[144] En comparación con VCTE, la MRE mostró mayor precisión en la detección de fibrosis en el estadio F2 con un AUROC de 0.89 versus 0.86, en el estadio F3 con 0.87 versus 0.80 y en el estadio F4 con un valor igual de 0.87 versus VCTE de 0.69.[144] Se observaron hallazgos similares en un estudio japonés, en el que el AUROC para detectar fibrosis en estadio F2 o mayor fue significativamente superior con MRE en comparación con VCTE (0.91 versus 0.82; $p<0.01$).[145] Finalmente, un metaanálisis reciente de los individuos con MASLD, 2D-SWE de 0.95 y MRE de 0.96 superaron a VCTE en la estadificación de la fibrosis hepática; VCTE alcanzó un AUROC de 0.88 utilizando la sonda M y 0.85 con la sonda XL.[146]

Interpretación de los resultados de la elastografía

Aquí hay ocho sugerencias prácticas para interpretar LSM en la práctica clínica.

1. Evaluar la probabilidad previa a la prueba: considere el contexto clínico del paciente y los factores de riesgo de enfermedad hepática para interpretar con precisión el LSM.
2. Reconocer los tipos de elastografía: comprender las diferencias entre los métodos de elastografía basados en US y MRE.
3. Revisar la adecuación técnica: valorar la calidad técnica de las mediciones. Para TE, se requiere una tasa de éxito (el número de disparos válidos sobre el número total de disparos), una relación IQR a mediana <30% para valores superiores a 7.1 kPa y 10 mediciones válidas para una interpretación confiable.
4. Considear los posibles factores de confusión: reconozca que los factores del paciente, como obesidad, inflamación aguda, colestasis o insuficiencia cardíaca congestiva, pueden afectar los valores de LSM. Para TE, se debe garantizar la selección adecuada de la sonda (M o XL) en función del hábito corporal del paciente.

5. Interpretar los resultados del LSM en contexto y seguir las pautas de corte: los valores de corte varían ampliamente entre diferentes tecnologías y poblaciones de pacientes. Por tanto, utilice los valores propuestos más recientemente por expertos y directrices de sociedades científicas (ver apartado "Uso práctico de las NIT").
6. Utilizar como parte de una vía de diagnóstico: LSM debe complementar otra información diagnóstica, como pruebas de función hepática, estudios de imágenes y hallazgos clínicos, en lugar de usarse de forma aislada.
7. Considerar los cambios dinámicos: realice un seguimiento de los cambios en LSM a lo largo del tiempo para evaluar la progresión o regresión de la enfermedad en respuesta a la intervención terapéutica.
8. Consultar con radiólogos: colaborar con los radiólogos para garantizar que los LSM se interpreten correctamente, considerando los matices de cada técnica.

Uso práctico de las NITs

Se deben considerar algunos puntos al utilizar NITs en la práctica clínica. En primer lugar, es importante valorar el entorno clínico en el que se aplicará la prueba. Las pruebas simples y ampliamente disponibles, como FIB-4 y NFS, pueden ser opciones razonables para excluir fibrosis clínicamente significativa en entornos de atención primaria. Sin embargo, en un ámbito clínico especializado con diagnósticos específicos, los enfoques combinados; incluidos análisis de sangre y métodos de elastografía, generalmente son más apropiados. Incluso en la atención primaria, un enfoque demasiado simplificado puede dar lugar a un gran número de pruebas falsamente positivas, a sobrediagnósticos y derivaciones inútiles a la atención secundaria.[147] En segundo punto, para algunas etiologías, como la ALD y la enfermedad hepática colestásica, la evidencia sobre el uso de NITs no es tan sólida como para la hepatitis viral y MASLD.[16] Por lo tanto, se deben considerar los efectos de los brotes y la obstrucción biliar extrahepática al interpretar los resultados.[16] Finalmente, aunque algunas NITs son más precisas o están más validadas para determinadas etiologías de enfermedades hepáticas, dos de los principales factores que definen su uso en la práctica son el costo y la disponibilidad.

Recientemente, la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) publicó dos guías prácticas para evaluaciones no invasivas de la fibrosis hepática y la esteatosis hepática basadas en sangre y en imágenes.[16,148] Las siguientes recomendaciones adaptadas de las directrices de la AASLD se pueden utilizar como reglas generales para aplicar las NITs a la fibrosis hepática en la práctica clínica:

- Las NITs simples de sangre, como APRI y FIB-4, se pueden utilizar como pruebas iniciales en pacientes con hepatitis viral B o C crónica antes de la terapia antiviral. En MASLD, tanto FIB-4 y NFS se pueden utilizar como pruebas iniciales para detectar fibrosis avanzada (F3-4). En pacientes con enfermedad hepática alcohólica o enfermedades hepáticas colestásicas crónicas, no hay evidencia suficiente para recomendar NITs en sangre.
- Un número limitado de estudios directos han comparado NITs simples basadas en sangre, como FIB-4 y NFS, con pruebas patentadas complejas y costosas, como FibroTest® y ELF®. Por lo tanto, las NITs simples basadas en sangre generalmente se prefieren a las pruebas patentadas, aunque estas últimas pueden usarse dependiendo de la experiencia y la disponibilidad local.
- En este momento, no se pueden recomendar las NITs basadas en sangre para seguir la progresión, estabilidad o regresión en la etapa histológica de las enfermedades hepáticas crónicas.
- Las NITs basadas en imágenes se pueden utilizar para discriminar entre fibrosis significativa (F2-4), fibrosis avanzada (F3-4) y cirrosis (F4) en pacientes con hepatitis B y C y NAFLD. Es importante señalar que la mayoría de los estudios sobre NITs basadas en imágenes se han realizado en sujetos virémicos; por lo tanto, su uso en sujetos tratados puede verse influenciado por la reducción de la inflamación parenquimatosa y la viremia.
- Para los pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas y colestásicas, la evidencia para el uso de NITs basadas en imágenes es menos sólida; sin embargo, estas pruebas pueden usarse para detectar fibrosis avanzada (F3-4) y cirrosis (F4).

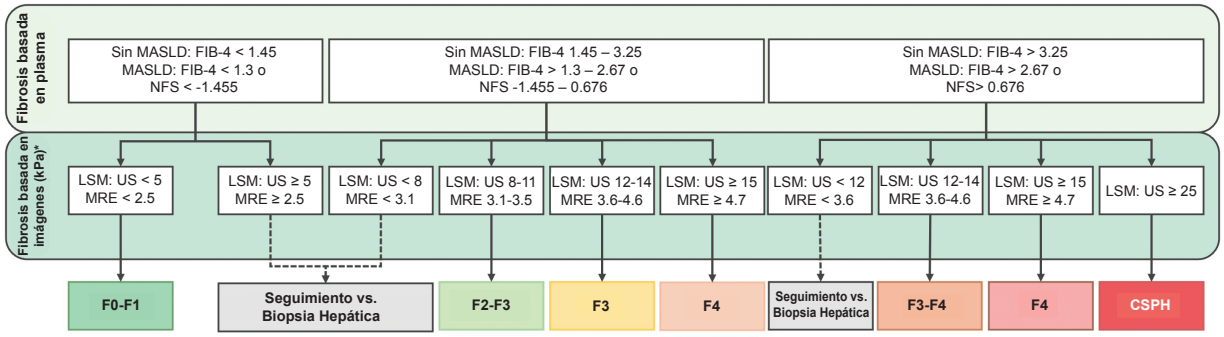


FIGURA 2. La AASLD simplificó el algoritmo para la detección de fibrosis hepática en adultos.[16]

En el caso de la hepatitis viral, es importante reconocer que la mayoría de los datos se han centrado en sujetos virémicos. Por lo tanto, este algoritmo no está diseñado para su uso en pacientes no virémicos (negativos para ARN del VHC o ADN del VHB). Abreviaturas: MASLD, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; NFS: puntuación de fibrosis NAFLD; LSM = Medición de la rigidez del hígado; US, ultrasonido; MRE: elastografía por resonancia magnética; CSPH, hipertensión portal clínicamente significativa. *Es posible que sea necesaria la conversión a kPa para algunos métodos de ultrasonido que dan resultados en m/s.

- No hay evidencia suficiente para recomendar una NIT basada en imágenes específica sobre otra. La elección de la prueba depende de la disponibilidad y la experiencia local.
- Idealmente, los métodos basados en imágenes deberían incorporarse en el proceso de estadificación inicial de la fibrosis, porque son más precisos que las NITs basados en sangre. La combinación de imágenes con NITs basadas en sangre aumenta la precisión y debe preferirse al uso de cada método de forma aislada.
- Las disminuciones o aumentos longitudinales de la rigidez hepática deben interpretarse dentro del contexto clínico, considerando los efectos de los modificadores de las NITs, como la inflamación parenquimatosa, junto con otras pruebas de apoyo de mejoría o empeoramiento del curso clínico.

En las directrices prácticas de la AASLD se ha propuesto un algoritmo simplificado para la detección de fibrosis en adultos, como se muestra en la **FIGURA 2.**[16] Este algoritmo implica el uso sincrónico de imágenes y NITs basadas en sangre y puede comenzar con cualquiera de los métodos. Como el propósito de este algoritmo era ser simple, práctico y permitir un uso generalizado, los puntos de corte no se ajustaron según la etiología. Se recomienda precaución en escenarios específicos en los que las NITs no están validadas de manera adecuada.

El uso práctico de las NITs es parte integral del seguimiento de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Ningún marcador no invasivo de fibrosis es perfecto. El juicio clínico y las evaluaciones seriadas pueden proporcionar información importante y contribuir a procesos de toma de decisiones más adecuados.

Referencias

1. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2020;158:1611-1625 e1612.
2. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gomez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect 2016;22:839-845.
3. Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Song K, Han KH. Transient Elastography is Superior to FIB-4 in Assessing the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3434.
4. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-2474.
5. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991;13:372-374.
6. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520.
7. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995;19:1409-1417.
8. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996;24:289-293.
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41:1313-1321.

11. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017-1044.
12. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. Curr Opin Gastroenterol 2020;36:184-191.
13. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.
14. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clin Exp Med 2023;23:273-285.
15. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689.
16. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA, Fiel MI, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. Hepatology 2024.
17. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. J Hepatol 2009;50:36-41.
18. Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. BMJ 2016;353:i3139.
19. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022;76:959-974.
20. Schiavon Lde L, Narciso-Schiavon JL, de Carvalho-Filho RJ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2014;20:2854-2866.
21. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. Clin Chim Acta 1957;2:70-74.
22. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, Celle G, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. Dig Dis Sci 1999;44:1249-1253.
23. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Arch Intern Med 2003;163:218-224.
24. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1998;93:44-48.
25. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988;95:734-739.
26. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. BMC Gastroenterol 2021;21:453.
27. Moosavy SH, Eftekhar E, Davoodian P, Nejatizadeh A, Shadman M, Zare S, Nazarnezhad MA. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. BMC Gastroenterol 2023;23:145.
28. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, Shiozawa MB, et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Ann Hepatol 2012;11:855-861.
29. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:518-526.
30. Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2007;46:307-314.
31. Carvalho-Filho RJ, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Sampaio JP, Lanzoni VP, Ferraz ML, Silva AE. Optimized cutoffs improve performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for predicting significant liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection. Liver Int 2008;28:486-493.
32. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho Filho RJ, Sampaio JP, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AE, et al. Serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid as noninvasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 2008;15:666-674.
33. Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, Pinheiro SR, Barbosa DV, Lanzoni VP, Ferraz ML, et al. Prediction of significant liver fibrosis in kidney transplant patients with chronic hepatitis C virus infection: the TX-3 index. J Viral Hepat 2010;17:391-399.
34. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology 2011;53:726-736.
35. Xu XY, Kong H, Song RX, Zhai YH, Wu XF, Ai WS, Liu HB. The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. PLoS One 2014;9:e100182.
36. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2010;59:1265-1269.
37. Rigor J, Diegues A, Presa J, Barata P, Martins-Mendes D. Noninvasive fibrosis tools in NAFLD: validation of APRI, BARD, FIB-4, NAFLD fibrosis score, and Hepamet fibrosis score in a Portuguese population. Postgrad Med 2022;134:435-440.
38. Arora U, Goyal RM, Teh KKJ, Pei Y, Goh GBB, Lin S, Kumar R, et al. Poor Performance of Non-invasive Tests for Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicentric Asian Study. Dig Dis Sci 2023;68:4485-4498.
39. Zhang F, Han Y, Zheng L, Liu J, Wu Y, Bao Z, Liu L, et al. Association of Non-Invasive Markers with Significant Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. Diabetes Metab Syndr Obes 2023;16:2255-2268.
40. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver Int 2021;41:261-270.
41. Yongpisarn T, Thimphitthaya C, Laoveeravat P, Wongjarupong N, Chaiteerakij R. Non-invasive tests for predicting liver outcomes in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis. World J Hepatol 2021;13:949-968.
42. Sohn W, Chang Y, Cho YK, Hong YS, Shin H, Ryu S. Liver fibrosis scores and risk of liver-related mortality in young adults with chronic hepatitis B: A cohort study. J Viral Hepat 2022;29:69-77.
43. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, M SS, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43:1317-1325.
44. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46:32-36.
45. Xu XL, Jiang LS, Wu CS, Pan LY, Lou ZQ, Peng CT, Dong Y, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? J Formos Med Assoc 2022;121:454-466.
46. Schiavon LL, Filho RJ, Narciso JL, Sampaio JP, Lanzoni VP, Ferraz ML, Silva AE. Expanding the applicability of noninvasive fibrosis markers in HIV/HCV co-infected patients. Hepatology 2007;45:257-258.
47. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho-Filho RJ, Ferraz ML, Silva AE. Impact of CD4+ T-cell count on the performance of non-invasive fibrosis markers in HIV-HCV patients. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1173-1174; author reply 1174-1175.
48. Mozes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, Fournier C, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut 2022;71:1006-1019.
49. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, Nash Clinical Research N. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1104-1112.
50. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. Am J Gastroenterol 2017;112:740-751.

51. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45:846-854.
52. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. Gut 2016;65:1369-1376.
53. Luo J, Du Z, Liang D, Li M, Yin Y, Chen M, Yang L. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Lab Anal 2022;36:e24596.
54. Li Q, Song J, Huang Y, Li X, Zhuo Q, Li W, Chen C, et al. The Gamma-Glutamyl-Transpeptidase to Platelet Ratio Does not Show Advantages than APRI and Fib-4 in Diagnosing Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study in China. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3372.
55. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Ferraz MLG, Silva AEB, Carvalho-Filho RJ. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) in HBV patients: just adding up? Gut 2017;66:1169-1170.
56. Stockdale AJ, Phillips RO, Geretti AM, Group HS. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) shows poor correlation with transient elastography measurements of liver fibrosis in HIV-positive patients with chronic hepatitis B in West Africa. Response to: 'The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa' by Lemoine et al. Gut 2016;65:882-884.
57. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, Group M. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001;357:1069-1075.
58. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol 2007;102:2589-2600.
59. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Ann Intern Med 2013;158:807-820.
60. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:796-809.
61. Munteanu M, Pais R, Peta V, Deckmyn O, Moussalli J, Ngo Y, Rudler M, et al. Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:1117-1127.
62. Cales P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet MC, Dib N, et al. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:40-51.
63. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology 2005;42:1373-1381.
64. Chindamo MC, Boursier J, Luiz RR, Fouchard-Hubert I, Pannain VL, de Araujo Neto JM, Coelho HS, et al. Fibrosis assessment using FibroMeter combined to first generation tests in hepatitis C. World J Hepatol 2017;9:310-317.
65. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, Boisson RC, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. J Hepatol 2012;56:55-62.
66. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, Morel F, et al. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. J Hepatol 2014;61:28-34.
67. Van Dijk AM, Vali Y, Mak AL, Lee J, Tushuizen ME, Zafarmand MH, Anstee QM, et al. Systematic Review with Meta-Analyses: Diagnostic Accuracy of FibroMeter Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Med 2021;10.
68. Aykut UE, Akyuz U, Yesil A, Eren F, Gerin F, Ergelen R, Celikel CA, et al. A comparison of FibroMeter NAFLD Score, NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol 2014;49:1343-1348.
69. Subasi CF, Aykut UE, Yilmaz Y. Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:137-141.
70. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, Michalak S, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;65:570-578.
71. Day JW, Rosenberg WM. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. Br J Hosp Med (Lond) 2018;79:694-699.
72. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 2004;127:1704-1713.
73. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology 2008;47:455-460.
74. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, Irving W, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2011;18:23-31.
75. Fernandes FF, Ferraz ML, Andrade LE, Dellavance A, Terra C, Pereira G, Pereira JL, et al. Enhanced liver fibrosis panel as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Clin Gastroenterol 2015;49:235-241.
76. Swanson S, Ma Y, Scherzer R, Huhn G, French AL, Plankey MW, Grunfeld C, et al. Association of HIV, Hepatitis C Virus, and Liver Fibrosis Severity With the Enhanced Liver Fibrosis Score. J Infect Dis 2016;213:1079-1086.
77. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F, Colombo M, et al. Performance of Enhanced Liver Fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. J Viral Hepat 2014;21:430-438.
78. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, Rubin R, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. Hepatology 2008;48:1549-1557.
79. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, Chazouilleres O, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multicentre study. Liver Int 2017;37:1554-1561.
80. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. Gastroenterology 2018;154:1369-1379.
81. Hinkson A, Lally H, Gibson H, Jones R, Rowe IA, Shinkins B, Parker R. Meta-analysis: Enhanced liver fibrosis test to identify hepatic fibrosis in chronic liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:750-762.
82. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, Alves VAF, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan(R), acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clinics (Sao Paulo) 2017;72:516-525.
83. Abdel-Hameed EA, Rouster SD, Kottilil S, Sherman KE. The Enhanced Liver Fibrosis Index Predicts Hepatic Fibrosis Superior to FIB4 and APRI in HIV/HCV Infected Patients. Clin Infect Dis 2021;73:450-459.
84. Lopez Torrez SM, Ayala CO, Ruggiro PB, Costa CAD, Wagner MB, Padoin AV, Mattiello R. Accuracy of prognostic serological biomarkers in predicting liver fibrosis severity in people with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis of over 40,000 participants. Front Nutr 2024;11:1284509.
85. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, Jensen JM, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol 2023;79:277-286.
86. Pearson M, Nobes J, Macpherson I, Gold L, Miller M, Dow E, Dillon JF. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score predicts hepatic decompensation and mortality. JHEP Rep 2024.
87. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver

fibrosis in chronic hepatitis C infection. Clin Chem 2005;51:1867-1873.
88. Huang Y, Adams LA, Joseph J, Bulsara MK, Jeffrey GP. The ability of Hepascore to predict liver fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis. Liver Int 2017;37:121-131.
89. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, Wang Z, Huang Y, Garas G, MacQuillan G, et al. Comparative Accuracy of Clinical Fibrosis Markers, Hepascore and Fibroscan(R) to Detect Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci 2023;68:2757-2767.
90. Wang Z, Huang Y, Nossent H, Chan JJ, Adams LA, Joseph J, Cheng W, et al. Hepascore predicts liver outcomes and all-cause mortality in long-term methotrexate users: A retrospective cohort study. JGH Open 2020;4:1211-1216.
91. Chinnaratha MA, Jeffrey GP, MacQuillan G, Rossi E, de Boer BW, Speers DJ, Adams LA. Prediction of morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C by non-invasive liver fibrosis models. Liver Int 2014;34:720-727.
92. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 1991;13:111-134.
93. Kobayashi K, Nakao H, Nishiyama T, Lin Y, Kikuchi S, Kobayashi Y, Yamamoto T, et al. Diagnostic accuracy of real-time tissue elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Eur Radiol 2015;25:230-238.
94. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Ultrasound Q 2016;32:94-107.
95. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. Curr Med Imaging Rev 2011;7:328-339.
96. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:402-411.
97. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Colecchia A, Di Donato R, Felicani C, et al. Differences in liver stiffness values obtained with new ultrasound elastography machines and Fibroscan: A comparative study. Dig Liver Dis 2017;49:802-808.
98. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. Ultrasound Med Biol 2018;44:2419-2440.
99. Fang C, Jaffer OS, Yusuf GT, Konstantatou E, Quinlan DJ, Agarwal K, Quaglia A, et al. Reducing the Number of Measurements in Liver Point Shear-Wave Elastography: Factors that Influence the Number and Reliability of Measurements in Assessment of Liver Fibrosis in Clinical Practice. Radiology 2018;287:844-852.
100. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C, Liver Fibrosis Study G. Accuracy of the ElastPQ Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: a "Real Life" Single Center Study. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25:331-335.
101. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2004;51:396-409.
102. Sporea I, Gradinaru-Tascau O, Bota S, Popescu A, Sirli R, Jurchis A, Popescu M, et al. How many measurements are needed for liver stiffness assessment by 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) and which value should be used: the mean or median? Med Ultrason 2013;15:268-272.
103. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. J Hepatol 2015;62:1068-1075.
104. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. Ultrason Imaging 1999;21:259-272.
105. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003;29:1705-1713.
106. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, Fouchard-Hubert I, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Hepatology 2013;57:1182-1191.
107. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2009;16:36-44.
108. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128:343-350.
109. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;51:454-462.
110. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, Mueller S, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:614-625.
111. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, Hubener S, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. J Hepatol 2016;65:769-775.
112. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43:1118-1124.
113. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology 2010;51:828-835.
114. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. Hepatology 2012;55:199-208.
115. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. Science 1995;269:1854-1857.
116. Yin M, Chen J, Glaser KJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Abdominal magnetic resonance elastography. Top Magn Reson Imaging 2009;20:79-87.
117. Lee Y, Lee JM, Lee JE, Lee KB, Lee ES, Yoon JH, Yu MH, et al. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: reproducibility of the examination and reproducibility and repeatability of the liver stiffness value measurement. J Magn Reson Imaging 2014;39:326-331.
118. Runge JH, Bohte AE, Verheij J, Terpstra V, Nederveen AJ, van Nieuwkerk KM, de Knegt RJ, et al. Comparison of interobserver agreement of magnetic resonance elastography with histopathological staging of liver fibrosis. Abdom Imaging 2014;39:283-290.
119. Venkatesh SK, Wang G, Teo LL, Ang BW. Magnetic resonance elastography of liver in healthy Asians: normal liver stiffness quantification and reproducibility assessment. J Magn Reson Imaging 2014;39:1-8.
120. Lee DH, Lee JM, Han JK, Choi BI. MR elastography of healthy liver parenchyma: Normal value and reliability of the liver stiffness value measurement. J Magn Reson Imaging 2013;38:1215-1223.
121. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:440-451 e446.
122. Kim RG, Nguyen P, Bettencourt R, Dulai PS, Haufe W, Hooker J, Minocha J, et al. Magnetic resonance elastography identifies fibrosis in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:287-299.
123. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, Matsuda M, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. Magn Reson Med Sci 2012;11:291-297.
124. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. Eur Radiol 2014;24:70-78.

125. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology 2014;60:1920-1928.
126. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, LaRusso NF, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:1184-1190.
127. Singh S, Venkatesh SK, Keaveny A, Adam S, Miller FH, Asbach P, Godfrey EM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography in liver transplant recipients: A pooled analysis. Ann Hepatol 2016;15:363-376.
128. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. Hepatology 2008;47:332-342.
129. Talwalkar JA. Elastography for detecting hepatic fibrosis: options and considerations. Gastroenterology 2008;135:299-302.
130. Ghoz HM, Kroner PT, Stancampiano FF, Bowman AW, Vishnu P, Heckman MG, Diehl NN, et al. Hepatic iron overload identified by magnetic resonance imaging-based T2* is a predictor of nondiagnostic elastography. Quant Imaging Med Surg 2019;9:921-927.
131. Pepin KM, Welle CL, Guglielmo FF, Dillman JR, Venkatesh SK. Magnetic resonance elastography of the liver: everything you need to know to get started. Abdom Radiol (NY) 2022;47:94-114.
132. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. Radiology 2020;296:263-274.
133. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47:380-384.
134. Tapper EB, Cohen EB, Patel K, Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Nelson D, et al. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:932-937 e931.
135. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, Seitz HK, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology 2008;48:1718-1723.
136. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. Hepatology 2008;48:2089.
137. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. J Hepatol 2010;52:206-210.
138. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, Yagoubi F, Abraham J, Fauchais AL, Carrier P, et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. Amyloid 2011;18:19-24.
139. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Liver Int 2013;33:1138-1147.
140. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. Hepatology 2018;67:260-272.
141. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). J Hepatol 2014;61:550-557.
142. Gerber L, Kasper D, Fitting D, Knop V, Vermehren A, Sprinzl K, Hansmann ML, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. Ultrasound Med Biol 2015;41:2350-2359.
143. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology 2008;135:32-40.
144. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2017;152:598-607 e592.
145. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology 2016;150:626-637 e627.
146. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology 2017;66:1486-1501.
147. Ravndal L, Lindvig KP, Jensen EL, Sunde A, Nassehi D, Thiele M, Krag A, et al. Algorithms for early detection of silent liver fibrosis in the primary care setting - a scoping review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2023;17:985-997.
148. Sterling RK, Patel K, Duarte-Rojo A, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA, Fiel MI, et al. AASLD Practice Guideline on blood-based noninvasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. Hepatology 2024.

CAPÍTULO 17

Reversibilidad de la Fibrosis en Fibrosis Hepática

Autor:
Scott L. Friedman, MD.*

*Division of Liver Diseases Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Introducción

Ha habido enormes avances en la comprensión de la patogénesis y la base celular de la fibrosis hepática en la enfermedad hepática crónica. Hay pruebas claras que implican a los pericitos residentes, o células estrelladas hepáticas, como la fuente de miofibroblastos asociados a lesiones, tras su "activación" cuando el hígado sufre una lesión crónica. Los miofibroblastos, que comprenden las células fibrogénicas en el hígado lesionado, son altamente fibrogénicos, contráctiles y proliferativos, con cambios en la inmunorregulación y las interacciones entre células.[1] La activación de las células estrelladas hepáticas en miofibroblastos se asocia con una acumulación constante de matriz extracelular (MEC) compuesto por colágenos intersticiales, glicoproteínas y proteoglicanos. La acumulación de esta MEC compleja tiene una estructura y función biológica definida que, si bien pretenden ser una respuesta al proceso cicatricial de heridas, en última instancia conducen a la alteración de la arquitectura hepática y al deterioro de la función hepática. Por lo tanto, los investigadores buscan determinar las células y los mecanismos que impulsan la fibrosis hepática en la enfermedad hepática crónica, aprovechando modelos animales y estudios en humanos para descubrir una imagen más completa de la patogénesis y la reversibilidad de la enfermedad.

Si bien es comprensible que la atención se haya centrado en la señalización fibrogénica y la acumulación de MEC, cada vez está más claro que el hígado también alberga una capacidad notable para degradar las cicatrices y restaurar la arquitectura hepática normal, una vez que se elimina la agresión. Por ejemplo, después del proceso de tratamiento o supresión de la hepatitis viral mediante medicamentos antivirales, el hígado elimina espontáneamente la fibrosis y vuelve a su estado normal. La base de esta regresión de la fibrosis se desconoce en gran medida y, por lo tanto, es un área de intenso interés de investigación. Actualmente, no sabemos de manera específica qué células liberan enzimas para degradar las cicatrices, la naturaleza de estas enzimas ni cómo se regulan. No obstante, una amplia evidencia clínica respalda una vía endógena de fibrólisis que puede ser exclusiva del hígado en comparación con muchos otros órganos que sufren fibrosis.

Degradación de la matriz extracelular en la fibrosis hepática

La fibrosis en el hígado resulta de un delicado equilibrio entre la producción y degradación de la matriz extracelular (MEC). La degradación de la MEC es un proceso fundamental, marcado por la alteración temprana de la matriz hepática normal. Esta alteración, impulsada por las proteasas de la matriz, acelera la sustitución de la matriz por tejido cicatricial, lo que afecta negativamente a la función celular. Esta degradación se describe a menudo como "patológica". Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática crónica, la reabsorción del exceso de matriz presenta una oportunidad para la posible reversión de la disfunción hepática y la hipertensión portal.[2]

Mecanismos de remodelación de la matriz:

Los avances en la comprensión de la remodelación de la matriz revelan la importancia de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), también conocidas como matrices.[3,4] Estas enzimas dependientes de calcio desempeñan un papel crucial en la degradación de colágenos y sustratos no colágenos. Las MMP se pueden clasificar según su especificidad de sustrato:

1. **Colagenasas intersticiales (MMP-1, -8, -13):** Degradan los colágenos intersticiales
2. **Gelatinasas (MMP-2, -9):** Generalmente degradan los colágenos de la membrana basal y el colágeno intersticial desnaturalizado
3. **Estromelisinas (MMP-3, -7, -10, 11)**: Tienen una amplia gama de sustratos
4. **Tipo de membrana (MMP-14, 15, -16, -17, -24, -25):** Principalmente colagenasas intersticiales
5. **Metaloelastasa (MMP-12):** Degrada la elastina.[5]

Regulación de metaloproteinasas:

Las metaloproteinasas están reguladas en varios niveles para restringir su actividad a ambientes pericelulares discretos. Las metaloproteinasas inactivas pueden activarse mediante escisión proteolítica mediante MMP-1 de tipo membrana (MT1-MMP) o plasmina. También pueden ser inhibidos por inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP).[6] Por ejemplo, la formación de un complejo ternario que incluya MT1-MMP, TIMP-2 y MMP-2 es esencial para una actividad óptima de MMP-2.

Regresión de la fibrosis en enfermedades específicas:

A medida que mejoran los tratamientos para las enfermedades hepáticas crónicas, la regresión de la fibrosis se vuelve más frecuente. Ahora se ha documentado la regresión después del tratamiento de la hepatitis B con tenofovir[7] o la curación de la hepatitis C después de terapias basadas en interferón o terapias antivirales de acción directa (revisadas en la referencia[2]); sin embargo, la disfunción inmunológica asociada con la infección puede persistir.[8] En MASH- fibrosis asociada, la regresión ha sido bien documentada en respuesta a la cirugía bariátrica, lo que se asocia con mejores resultados clínicos.[9-11]

Degradación patológica de la matriz:

La degradación "patológica" de la matriz se refiere a la alteración temprana de la matriz entre los hepatocitos y las células endoteliales. Esta degradación involucra al menos cinco enzimas:

1. MMP-2 y MMP-9: Degradan el colágeno tipo IV
2. Metaloproteinasa-1 o -2 de tipo membrana: Activa la MMP-2 latente
3. Stromelisina-1: Degrada proteoglicanos y glicoproteínas y activa colagenasas latentes.

Las células estrelladas son una fuente principal de MMP-2 y estromelisina, junto con los macrófagos. Es importante destacar que, si bien la MMP-1 es crucial para degradar el colágeno tipo I, que es el principal colágeno en el hígado fibrótico, las fuentes celulares de esta y otras actividades de la colagenasa intersticial son inciertas. Además, se sabe aún menos acerca de cómo se degradan otros constituyentes de la MEC, incluidas las glicoproteínas y los proteoglicanos; sin embargo, en peso, estas moléculas constituyen el componente más grande de la MEC patológica. Los subconjuntos de macrófagos, particularmente aquellos con baja expresión de Ly6C en la superficie celular ("Ly6C-lo"), han surgido como determinantes potenciales de la degradación de la MEC en modelos animales; sin embargo, aún no se ha establecido un tipo de célula análogo en la fibrosis humana. Trem2, una molécula de la superficie

celular, marca macrófagos proinflamatorios y profibrogénicos.[12]

La falta de degradación de la matriz intersticial o cicatricial aumentada es un determinante importante de la fibrosis progresiva. MMP-1 es la principal proteasa que puede degradar el colágeno tipo I, el principal colágeno del hígado fibrótico. Sin embargo, las fuentes de esta enzima no están tan claramente establecidas como en las colagenasas tipo IV. Las células estrelladas expresan ARNm de MMP-1, pero se puede detectar poca enzima.[13] Más importante aún, la fibrosis progresiva se asocia con aumentos marcados en TIMP-1[14,15] y TIMP-2,[16] lo que lleva a una disminución neta de la actividad de la proteasa y, por lo tanto, una mayor acumulación de matriz sin oposición. Las células estrelladas son la principal fuente de estos inhibidores.[17] La expresión sostenida de TIMP-1 está surgiendo como una razón clave para la fibrosis progresiva, y su disminución es un requisito previo importante para permitir la reversión de la fibrosis. Los mecanismos únicos de regulación de TIMP-1 en células estrelladas[18] ofrecen el potencial de inhibición selectiva de la expresión de TIMP-1 para acelerar la resorción de la matriz cicatricial en pacientes con enfermedad hepática.

El entrecruzamiento del colágeno por lisil oxidasa y transglutaminasa tisular, y la "maduración" de las cicatrices hepáticas mediante la acción de ADAMTS2 (desintegrina y metaloproteinasa con tromboespondina tipo I motivo 2) pueden regular la reversibilidad de la fibrosis hepática. En modelos animales, incluso la fibrosis avanzada es reversible, limitada por el grado de entrecruzamiento del colágeno debido a la transglutaminasa tisular[19] y lisil oxidasa-2.[20] Los ensayos clínicos dirigidos a la inhibición de la lisil oxidasa 2 con un anticuerpo monoclonal han sido negativos,[21] pero la molécula sigue siendo un objetivo potencial para la terapia antifibrótica utilizando inhibidores de moléculas pequeñas que pueden acceder más fácilmente a la molécula objetivo en el hígado fibrótico.

A medida que se resuelve la fibrosis avanzada, los micronódulos típicos de la cirrosis activa se disuelven y se fusionan en macronódulos. Este hallazgo se correlaciona con los datos clínicos que demuestran que el aumento del grosor del septal y el menor tamaño de los nódulos son predictores significativos de peores resultados clínicos.[19] Además, a medida que la fibrosis retrocede, el septado completo se revierte a septado incompleto.[22]

¿Cuál es el "punto de no retorno" en la fibrosis hepática?

Las observaciones de que la fibrosis puede retroceder después de la atenuación o tratamiento de la enfermedad subyacente, junto con la inminente aprobación de la farmacoterapia para MASH, hacen esencial definir el "punto de no retorno" a medida que se acumula la MEC. En otras palabras, ¿en qué momento durante la progresión de una cicatriz la acumulación se vuelve irreversible a pesar de los tratamientos de las enfermedades subyacentes? Si bien existe evidencia clara de regresión de la fibrosis en estadios no cirróticos (p. ej., F2-F3), se desconocen las características de la cirrosis que la hacen irreversible. Hay datos limitados para abordar esta pregunta; sin embargo, la observación clínica, junto con estudios en animales, sugiere que la enfermedad puede volverse irreversible una vez que se desarrolla cirrosis avanzada, acompañada de hipertensión portal y extinción venular y parenquimatosa hepática terminal.[22,23] Los correlatos moleculares de estos cambios aún no se han establecido.

La reversibilidad de la cirrosis también puede diferir según las diferentes ideologías y/o depender de la duración de la enfermedad. Por ejemplo, se han informado pruebas claras de reversibilidad de la cirrosis en pacientes tratados por VHB[24] o VHC,[2,25,26] mientras que la reversibilidad de la cirrosis asociada con MASH parece menos probable,[27] aunque el número de pacientes evaluados con MASH es mucho menor.

Respuestas de las células estrelladas durante la regresión de la fibrosis

Existe un interés creciente en el destino de las células estrelladas activadas a medida que se resuelve la lesión hepática y la fibrosis regresa a un estado anterior. Algunos estudios enfatizaron la apoptosis como una vía clave para que el hígado elimine las células estrelladas activadas.[28,15] Desde entonces se ha identificado otra vía en la que las células activadas sufren una "reversión" a un estado de reposo.[29-31] Curiosamente, estas células revertidas poseen la capacidad de reactivarse más rápida y ampliamente que las células que nunca han sido activadas.

En consecuencia, los esfuerzos por "apagar" la activación de las células estrelladas se han convertido en un foco terapéutico para la regresión de la fibrosis. Una comprensión cada vez mayor de los

factores y modificaciones epigenéticas implicadas en la desactivación/reversión, como GATA4, Lhx2, Tcf21, NF1 y otros, proporciona objetivos potenciales para intervenciones terapéuticas.[32,33]

Además, la senescencia de las células estrelladas hepáticas se ha convertido en una característica crucial de este tipo de células. El fenotipo secretor asociado a la senescencia, exhibido por las células estrelladas activadas, desempeña un doble papel al limitar la extensión de la fibrosis e influir en el microambiente. Esto, a su vez, regula la polaridad de los macrófagos y la capacidad de resistir el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC).[34-36] La eliminación selectiva de células estrelladas senescentes ha demostrado efectos antifibróticos en modelos de ratón,[37] lo que sugiere una estrategia potencial para la enfermedad humana. Los reguladores identificados de la senescencia de las células estrelladas incluyen la interleucina-22,[38] la interleucina-33,[39] BMP4 y Gremlin 1.[40] Esta intrincada interacción entre reversión y senescencia proporciona información valiosa sobre posibles vías terapéuticas para controlar la fibrosis hepática y sus complicaciones asociadas.

Los esfuerzos para intervenir en la activación de las células estrelladas apuntando a factores específicos y modificaciones epigenéticas son prometedores para el desarrollo terapéutico. El reconocimiento de la senescencia como un aspecto fundamental del comportamiento de las células estrelladas hepáticas añade complejidad a la dinámica de la resolución de la lesión hepática.

Comprender cómo las células revertidas exhiben mayor capacidad de reactivación subraya la importancia de investigar las vías que gobiernan este proceso. La identificación de reguladores clave, como GATA4, Lhx2, Tcf21, NF1 y otros, no solo contribuye a nuestro conocimiento de la biología de las células estrelladas sino que también presenta objetivos potenciales para la manipulación terapéutica.

El papel de la senescencia en las células estrelladas introduce una nueva dimensión en la modulación de la fibrosis. El fenotipo secretor asociado a la senescencia, con su impacto en la extensión de la fibrosis y el microambiente, resalta la intrincada interacción entre las células estrelladas y su entorno. La posible estrategia terapéutica de eliminar selectivamente las células estrelladas senescentes abre vías para abordar las condiciones fibróticas tanto en modelos experimentales como, potencialmente, en enfermedades humanas. De hecho, un estudio reciente que utilizó células CAR-T para eliminar las células estrelladas senescentes estableció una prueba inicial del valor potencial de este enfoque, subrayando el hallazgo de que las células estrelladas senescentes pueden promover la lesión hepática y la fibrosis.[37]

La identificación de reguladores de la senescencia de las células estrelladas, incluidas la interleucina-22,[38] la interleucina-33,[39] BMP4 y Gremlin 1,[40] perfecciona aún más nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que gobiernan estos procesos. Este concepto de comportamiento de las células estrelladas, que abarca tanto la reversión como la senescencia, es fundamental para avanzar en estrategias terapéuticas destinadas a mitigar la fibrosis hepática y sus complicaciones asociadas.

Mediadores para reducir la inflamación

Debido a que la inflamación y la lesión celular impulsan la fibrosis hepática, descubrir vías que atenúen estos eventos podría conducir a la regresión de la fibrosis al bloquear los impulsores inflamatorios de la fibrogénesis.[41] Una familia de mediadores lipídicos conocidos como mediadores pro-resolutivos especializados (SPM) que incluye lipoxinas (LX), resolvinas (Rvs), protectinas (PD) y maresinas (MaR), tienen variedad de propiedades antiinflamatorias y antifibróticas.[42-45] Las fuentes de estos mediadores incluyen tanto macrófagos como neutrófilos[46] y posiblemente otros tipos de células. Los esfuerzos actuales buscan caracterizar y aprovechar estos mediadores como terapias potenciales para la inflamación y la fibrosis hepática, principalmente en las enfermedades hepáticas esteatósicas.

¿Existe un vínculo funcional entre la regeneración del hígado y la regresión de la fibrosis?

Es destacable que cuando el hígado está sano, un estímulo para la regeneración como la hepatectomía parcial restablece la masa de hepatocitos sin estimular la fibrosis. Por el contrario, cuando el hígado está muy fibrótico, la regeneración del hígado se ve gravemente afectada. Esto plantea la interesante posibilidad de que las señales asociadas con la regeneración supriman la fibrosis, mientras que

la pérdida de estas señales cuando la fibrosis avanza previene la regeneración. Los hallazgos plantean varias preguntas: 1) ¿Cuáles son las señales en la regeneración normal que suprimen la fibrosis? 2) ¿Existen señales en la fibrosis hepática que supriman la regeneración? 3) ¿Se pueden explotar terapéuticamente estas señales, y será suficiente una terapia antifibrótica o proregenerativa eficaz por sí sola para liberar el potencial regenerativo inherente del hígado?

Si bien se desconocen los factores que impulsan estos resultados mutuamente excluyentes (regeneración saludable sin fibrosis o regeneración deteriorada cuando la fibrosis es extensa), varios candidatos potenciales merecen una evaluación más profunda. Estos incluyen la señalización de TGFβ, que impulsa la fibrosis al tiempo que atenúa el crecimiento epitelial (es decir, de hepatocitos);[47] factor de crecimiento de hepatocitos, el cual es mitógeno pero antifibrótico contra las células estrelladas,[48-50] BMP7/activinas[51] y endosialina.[52] También incluyen mediadores que afectan las células endoteliales sinusoidales del hígado (LSEC), incluido CXCR4[53] y la actividad potencial de progenitor/células ductulares.[54,55]

Necesidades insatisfechas y direcciones futuras

Como se señaló anteriormente, nuestra comprensión de la fibrogénesis hepática es mucho más avanzada que de la regresión de la fibrosis. Debido a que el hígado tiene un programa antifibrótico endógeno que se deprime cuando se resuelve la lesión hepática, aclarar los factores que regulan esta respuesta restauradora podría conducir a nuevos objetivos terapéuticos. Hay motivos para el optimismo. Los avances recientes en el análisis unicelular mediante secuenciación y transcriptómica espacial permiten a los investigadores definir simultáneamente sitios de expresión génica en diferentes células en diferentes estadios de la enfermedad.[56,57] Los esfuerzos refinados para localizar la actividad proteolítica in situ y cuantificar/localizar la expresión de la proteasa, aclararán aún más la identificación de células y vías antifibróticas.

Referencias

1. Tsuchida, T. & Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 397-411 (2017). https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38
2. Rockey, D. C. & Friedman, S. L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology* 160, 1502-1520 e1501 (2021). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.065
3. Karsdal, M. *Biochemistry of collagens, laminins and elastin; structure, function and biomarkers*. 1 edn, Vol. 1 (Academic Press, 2023).
4. Villesen, I. F., Daniels, S. J., Leeming, D. J., Karsdal, M. A. & Nielsen, M. J. Review article: the signalling and functional role of the extracellular matrix in the development of liver fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* **52**, 85-97 (2020). https://doi.org/10.1111/apt.15773
5. Sato, T. *et al.* Fibrosis resolution in the mouse liver: Role of Mmp12 and potential role of calpain 1/2. *Matrix Biol Plus* 17, 100127 (2023). https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100127
6. Benyon, R. C. & Arthur, M. J. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 21, 373-384 (2001).
7. Marcellin, P. *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 381, 468-475 (2013). https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1
8. Vranjkovic, A. *et al.* Direct-Acting Antiviral Treatment of HCV Infection Does Not Resolve the Dysfunction of Circulating CD8(+) T-Cells in Advanced Liver Disease. *Front Immunol* 10, 1926 (2019). https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01926
9. Aminian, A. *et al.* Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 326, 2031-2042 (2021). https://doi.org/10.1001/jama.2021.19569
10. Lassailly, G. *et al.* Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology* 159, 1290-1301 e1295 (2020). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006
11. Lassailly, G. *et al.* Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 149, 379-388; quiz e315-376 (2015). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014
12. Xiong, X. *et al.* Landscape of Intercellular Crosstalk in Healthy and NASH Liver Revealed by Single-Cell Secretome Gene Analysis. *Mol Cell* 75, 644-660 e645 (2019). https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.07.028
13. Milani, S., Herbst, H., Schuppan, D., Grappone, C. & Heinrichs, O. E. Cellular sources of extracellular matrix proteins in normal and fibrotic liver. Studies of gene expression by in situ hybridization. *J Hepatol* 22, 71-76 (1995).
14. Murawaki, Y., Ikuta, Y., Idobe, Y., Kitamura, Y. & Kawasaki, H. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the liver of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 26, 1213-1219 (1997).
15. Iredale, J. P. *et al.* Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 102, 538-549 (1998).
16. Herbst, H. *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. *Am J Pathol* 150, 1647-1659 (1997).
17. Iredale, J. P. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 21, 427-436 (2001).
18. Trim, J. E. *et al.* Upstream tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) element-1, a novel and essential regulatory DNA motif in the human TIMP-1 gene promoter, directly interacts with a 30-kDa nuclear protein. *J Biol Chem* **275**, 6657-6663 (2000).
19. Issa, R. *et al.* Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: Evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 126, 1795-1808 (2004).
20. Barry-Hamilton, V. *et al.* Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 16, 1009-1017 (2010). https://doi.org/nm.2208 [pii] 10.1038/nm.2208

21. Sanyal, A. J. *et al.* The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* **70**, 1913-1927 (2019). https://doi.org/10.1002/hep.30664
22. Wanless, I. R., Nakashima, E. & Sherman, M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 124, 1599-1607. (2000).
23. Wanless, I. The Role of Vascular Injury and Congestion in the Pathogenesis of Cirrhosis: the Congestive Escalator and the Parenchymal Extinction Sequence. *Current Hepatology Reports* 19, 40-53 (2023).
24. Bedossa, P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 35 Suppl 1, 78-81 (2015). https://doi.org/10.1111/liv.12710
25. Grgurevic, I., Bozin, T. & Madir, A. Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards? *Clin Exp Hepatol* 3, 181-186 (2017). https://doi.org/10.5114/ceh.2017.71491
26. Hsu, W. F. *et al.* Hepatitis C virus eradication decreases the risks of liver cirrhosis and cirrhosis-related complications (Taiwanese chronic hepatitis C cohort). *J Gastroenterol Hepatol* 36, 2884-2892 (2021). https://doi.org/10.1111/jgh.15538
27. Pais, R. *et al.* Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery. *Hepatology* 76, 456-468 (2022). https://doi.org/10.1002/hep.32358
28. Koda, Y. *et al.* CD8(+) tissue-resident memory T cells promote liver fibrosis resolution by inducing apoptosis of hepatic stellate cells. *Nature communications* 12, 4474 (2021). https://doi.org/10.1038/s41467-021-24734-0
29. Kisseleva, T. *et al.* Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 9448-9453 (2012). https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109
30. Troeger, J. S. *et al.* Deactivation of Hepatic Stellate Cells During Liver Fibrosis Resolution in Mice. *Gastroenterology* 143, 1073-1083.e1022 (2012). https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.036
31. Friedman, S. L. Fibrogenic cell reversion underlies fibrosis regression in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 9230-9231 (2012). https://doi.org/1206645109 [pii] 10.1073/pnas.1206645109
32. Wang, S. & Friedman, S. L. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. *J Hepatol* 73, 210-211 (2020). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.011
33. Nakano, Y. *et al.* A Deactivation Factor of Fibrogenic Hepatic Stellate Cells Induces Regression of Liver Fibrosis in Mice. *Hepatology* **71**, 1437-1452 (2020). https://doi.org/10.1002/hep.30965
34. Krizhanovsky, V. *et al.* Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 134, 657-667 (2008).
35. Lujambio, A. *et al.* Non-Cell-Autonomous Tumor Suppression by p53. *Cell* 153, 449-460 (2013). https://doi.org/S0092-8674(13)00342-5 [pii] 10.1016/j.cell.2013.03.020
36. Yoshimoto, S. *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499, 97-101 (2013). https://doi.org/10.1038/nature12347
37. Amor, C. *et al.* Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature* 583, 127-132 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2403-9
38. Kong, X. *et al.* Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 56, 1150-1159 (2012). https://doi.org/10.1002/hep.25744
39. Yamagishi, R. *et al.* Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma. *Sci Immunol* 7, eabl7209 (2022). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl7209
40. Baboota, R. K. *et al.* BMP4 and Gremlin 1 regulate hepatic cell senescence during clinical progression of NAFLD/NASH. *Nat Metab* 4, 1007-1021 (2022). https://doi.org/10.1038/s42255-022-00620-x
41. Spite, M. Resolving inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *The Journal of Clinical Investigation* 129, 1524-1526 (2019). https://doi.org/10.1172/jci127583
42. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., Paschetta, E. & Sircana, A. Specialized Proresolving Mediators: Enhancing Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis Resolution. *Trends Pharmacol Sci* 39, 387-401 (2018). https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.01.003
43. Han, Y.-H. *et al.* A maresin 1/RORα/12-lipoxygenase autoregulatory circuit prevents inflammation and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *The Journal of Clinical Investigation* 129, 1684-1698 (2019). https://doi.org/10.1172/jci124219
44. Musso, G., Cassader, M., Paschetta, E. & Gambino, R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 155, 282-302 e288 (2018). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031
45. Serhan, C. N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 31, 1273-1288 (2017). https://doi.org/10.1096/fj.201601222R
46. Calvente, C. J. *et al.* Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223. *The Journal of Clinical Investigation* 129, 4091-4109 (2019). https://doi.org/10.1172/jci122258
47. Massague, J. & Sheppard, D. TGF-beta signaling in health and disease. *Cell* 186, 4007-4037 (2023). https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036
48. Yasuda, H. *et al.* Antifibrogenic effect of a deletion variant of hepatocyte growth factor on liver fibrosis in rats. *Hepatology* 24, 636-642 (1996).
49. Asano, Y., Iimuro, Y., Son, G., Hirano, T. & Fujimoto, J. Hepatocyte growth factor promotes remodeling of murine liver fibrosis, accelerating recruitment of bone marrow-derived cells into the liver. *Hepatol Res* 37, 1080-1094 (2007).
50. Huh, C. G. *et al.* Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4477-4482 (2004). https://doi.org/10.1073/pnas.0306068101 0306068101 [pii]
51. Zeisberg, M. *et al.* Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 282, 23337-23347 (2007).
52. Mogler, C. *et al.* Hepatic stellate cell-expressed endosialin balances fibrogenesis and hepatocyte proliferation during liver damage. *EMBO Mol Med* 7, 332-338 (2015). https://doi.org/10.15252/emmm.201404246
53. Saiman, Y. *et al.* Inhibition of the CXCL12/CXCR4 chemokine axis with AMD3100, a CXCR4 small molecule inhibitor, worsens murine hepatic injury. *Hepatol Res* 45, 794-803 (2015). https://doi.org/10.1111/hepr.12411
54. Sato, K. *et al.* Ductular Reaction in Liver Diseases: Pathological Mechanisms and Translational Significances. *Hepatology* 69, 420-430 (2019). https://doi.org/10.1002/hep.30150
55. Marakovits, C. & Francis, H. Unraveling the Complexities of Fibrosis and Ductular Reaction in Liver Disease: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Insights. *Am J Physiol Cell Physiol* (2023). https://doi.org/10.1152/ajpcell.00486.2023
56. Saviano, A., Henderson, N. C. & Baumert, T. F. Single-cell genomics and spatial transcriptomics: Discovery of novel cell states and cellular interactions in liver physiology and disease biology. *J Hepatol* 73, 1219-1230 (2020). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.004
57. Aizarani, N. *et al.* A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors. *Nature* 572, 199-204 (2019). https://doi.org/10.1038/s41586-019-1373-2

CAPÍTULO 18

Reversibilidad o Estabilización de la Fibrosis en la Cirrosis Compensada

Autores:
Aldo Torre, MD., MSc.*, Jacqueline Córdova Gallardo, MD.**

*Centro Médico ABC, Departamento de Gastroenterología. Ciudad de México.
**Departamento de Hepatología, Servicio de Cirugía General y Endoscopia, Hospital Manuel Gea González. Ciudad de México.

Introducción

En 2015 se estimaba que la incidencia de cirrosis era de 20.7 por cada 100,000 habitantes en el mundo, con un incremento de 13% hacia el año 2000. Sin embargo, esta incidencia varía entre las diversas regiones del mundo, estimando incidencias de 26 por cada 100,000 en Europa, 16.5 por cada 100,000 en el Este de Asia, 23.6 en Sudeste Asiático.[1] En Norte América y América Latina el problema es diferente, y el incremento dramático de la disfunción metabólica asociada al hígado esteatósico (MASLD) nos lleva a encontrar prevalencias de más de 38%[2] en el continente, sobresale *México con prevalencias por arriba de 50%*, lo que generará en los próximos años aproximadamente 6.5 millones de nuevos casos de cirrosis atribuidos a esteatosis hepática.[3]

Actualmente, se sabe que la cirrosis es una de las principales causas de muerte en el mundo, responsable de 2.4% de las muertes globales (1.32 millones de muertes) en 2019, acorde a la Organización Mundial de la Salud.[1] El impacto por la tanto de la cirrosis en los sistemas de salud es importante, y en América Latina es un problema aún mayor debido a la disparidad evidente en la zona, donde factores como educación, inadecuada infraestructura para la salud, escaso equipo médico, pobre acceso a los servicios de salud contribuyen grandemente.[4]

Por lo anterior ante el incremento desproporcionado de la incidencia de los casos de cirrosis, el tener un mejor entendimiento de la fisiopatología de la misma, conocimiento de las fases del paciente cirrótico, así como las vías moleculares involucradas en la fibrogénesis abre un abanico de opciones para el control de la enfermedad, estabilidad, y posible reversibilidad, lo que se verá manifestado en atención más temprana, así como disminución en los costos generados por la fase de descompensación de la cirrosis donde predomina la ascitis, encefalopatía, sangrado variceal, y hepatocarcinoma.

Historia natural de la cirrosis

La cirrosis es la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo, y es consecuencia de daño continuo o recurrente que condiciona daño hepático crónico, el cual puede ser infeccioso, tóxico, metabólico o genético.[5] Tradicionalmente, la historia natural de la cirrosis se considera un continuo de un insulto crónico que provoca un cambio arquitectónico e histológico irreversible, y que pasa de una fase compensada a una descompensada.[6] La transición a una fase descompensada incrementa el número de ingresos hospitalarios, progresión a ACLF, y mayor mortalidad. El paso a la fase descompensada ocurre como resultado de una compleja interacción entre múltiples factores predisponentes y precipitantes. El primer evento de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada impacta drásticamente en la sobrevida del paciente, pasando de rangos de 10 – 2 años a solo 1 – 2 años.

Historia natural de la cirrosis compensada y descompensada

La cirrosis compensada (CC) se caracteriza por un período silente, que puede ser de 7 a 10 años antes de que se pase a una fase más rápidamente progresiva que es la fase descompensada. Con el tiempo, los pacientes con cirrosis van presentando alteraciones en la arquitectura hepática, presencia e incremento en la presión portal, inflamación sistémica, y alteraciones hemodinámicas que incrementan el riesgo de la descompensación. Por este motivo, la descompensación ocurre por un incremento lento en la presión portal y deterioro en la función hepática, situaciones a menudo referidas como descompensación no aguda (DA).[7]

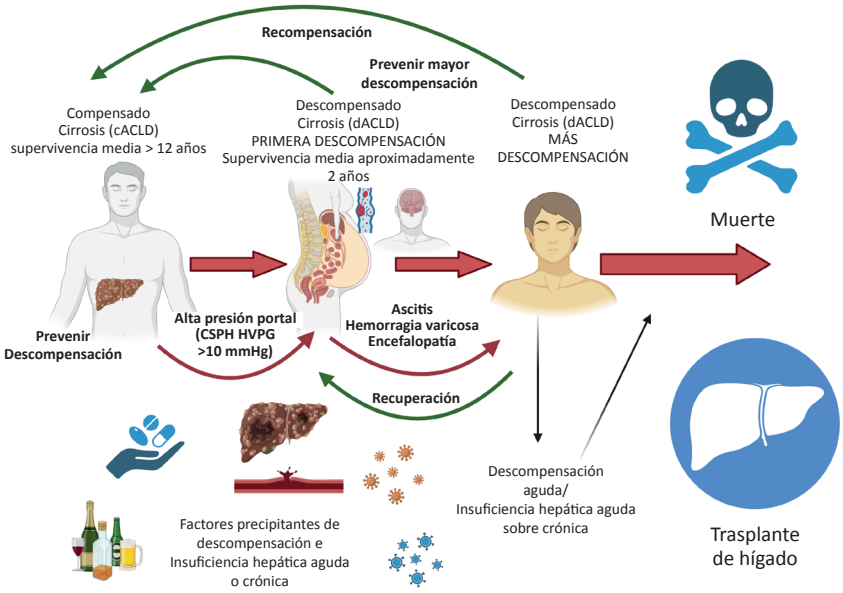
El curso que tome la descompensación hepática depende mucho del evento detonante, la intensidad y continuidad del mismo, dado que pueden ser eventos infecciosos, alcohol crónico, medicamentos, sangrado, agudización inmune, viral, o bien causas sinérgicas o duales, si este insulto no es controlado adecuadamente y se mantiene el riesgo de progresar a ACLF es creciente, con el impacto negativo en la mortalidad.

En una reciente revisión sistémica se confirmó que la sobrevida en los pacientes con cirrosis compensada oscila entre 1 y 186 meses, con una sobrevida promedio de 12 años, mientras que en los pacientes que progresan a fase de descompensación la sobrevida se ve acortada a 2 años.[6] El tiempo promedio de transición de una fase compensada a descompensada es de aproximadamente 5 a 7% por año.[7] La ascitis es por lo general el primer signo de descompensación. Cuando en los pacientes con CC se toma en cuenta el valor del gradiente venoso portal (GVP) la mortalidad es diferente. En la CC sin elevación de la presión portal la mortalidad a 5 años es 1.5%, mientras en la CC con elevación de la presión portal, pero sin evidencia de várices esofágicas la mortalidad es 5%, y 10% para aquellos con hipertensión portal (HTP) y presencia de varices.[8] **FIGURA 1.**

Por lo tanto, los pacientes con CC sin várices y sin HTP constituyen un grupo altamente compensado con muy baja mortalidad.[6] Datos actuales sugieren que es posible la recompensación posterior a un primer episodio que condiciona descompensación en el paciente cirrótico, y este concepto de recompensación ha sido ampliamente abordado en el consenso Baveno VII.[9]

La fibrosis hepática es una condición dinámica, con actividad constante en la matriz extracelular, marcada angiogénesis, y modificaciones en la arquitectura normal del parénquima hepático.[10] En la transición de CC a cirrosis descompensada (CD) ocurren una compleja interacción entre factores predisponentes y precipitantes. El desarrollo de HTP es quizá el principal factor de progresión de CC a CD.[11] En un estudio reciente, pacientes con GVP < 10 mmHg tenían una probabilidad de 90% de no presentar un evento de descompensación en 4 años. Si el GVP se incrementa a > 10 mmHg, lo cual se cataloga como HTP clínicamente significativa, el riesgo de descompensación es mayor.[12] El sangrado variceal típicamente ocurre con GVP > 12 mmHg,[13] mientras que gradientes por arriba de 20 mmHg tienen 47% de riesgo de descompensación en 1.6 años.[14] **FIGURA 2.**

Los septos fibrosos y los nódulos pequeños observados en las biopsias hepáticas de pacientes con CC se asocian con HTP e incremento en el riesgo de descompensación.[15] La etiología del daño hepático también tiene que ver con el riesgo de descompensación. La evidencia de que la respuesta sostenida en el paciente cirrótico con virus C y el mantener la supresión viral en los pacientes con virus B baja de manera importante la progresión a CD.[16] Dichos escenarios deben ser extrapolados a los pacientes con daño metabólico, alcohol



CSPH: Hipertensión portal clínicamente significativa: HVPG: Hipertensión portal venosa hepática

FIGURA 1. Historia natural del daño hepático crónico.

La historia natural de la cirrosis conlleva un insulto inicial que puede ser viral, alcohol, metabólico, inmune o tóxico que en el lapso de 20 a 30 años desarrollan una cirrosis compensada. El paciente con daño hepático compensado puede permanecer así entre 10 a 12 años antes de presentar descompensación con un primer evento caracterizado por ascitis, hemorragia, y/o encefalopatía. Una vez que el paciente tiene cirrosis descompensada, está expuesto a insultos repetitivos que provocan descompensación y llevan a daño agudo sobre crónico (ACLF).

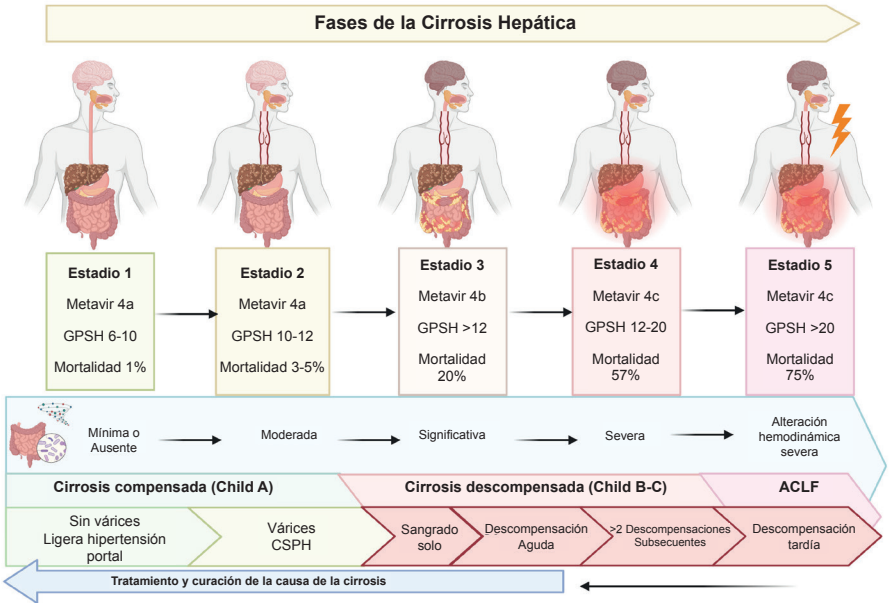


FIGURA 2. Estadios de la cirrosis y sobrevida.

Los pacientes con cirrosis hepáticas tienen 5 estadios, los cuales están relacionados con la morbi-mortalidad. El estadio 1 que corresponde a Metavir 4A, con un gradiente venoso portal no significativo < 10 mmHg, tiene una mortalidad estimada anual de 1%, mientras que el estadio 5, que corresponde a un Metavir 4C, con un gradiente venoso portal > a 20 mmHg, tiene una mortalidad superior a 75% anual.

y autoinmunidad, donde el control de los mismos impacta en la no progresión a CD.

Durante la progresión del daño en los pacientes con CC los cambios neurohormonales y la inflamación continua contribuyen de igual manera a la descompensación, con vasodilatación arterial esplácnica, disfunción linfática, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y secreción no osmótica de la hormona antidiurética.[17]

La entidad actual que más riesgo presenta tanto por su prevalencia como por comorbilidades asociadas es MASLD. Los pacientes cirróticos metabólicos tienen varios factores que impactan en la progresión a la descompensación.[18] La diabetes mellitus (DM) tiene alto riesgo de cualquier descompensación cuando se compara contra paciente cirrótico sin DM.[19]

La obesidad también tiene impacto negativo en el curso natural de la CC, incrementando el riesgo de descompensación.[18] Entre otros factores involucrados tenemos la sarcopenia y la mioesteatosis, situaciones comunes en la gente con CD, ambas situaciones condicionan progresión a CD, estadios avanzados e impacto en morbi-mortalidad.[20]

El papel de la genética también es importante en la progresión del daño hepático. Recientemente, se encontró que el alelo de riesgo GG para el polimorfismo PNPLA3, el cual está involucrado en la hidrólisis de triglicéridos, se relaciona con una probabilidad de CD dos veces mayor que aquellos pacientes que no lo tienen.[21]

La disbiosis intestinal es, en el momento aunado a la sarcopenia, el mayor sitio de inflamación crónica en el paciente con daño hepático. La disbiosis se caracteriza por una pérdida de los comensales benéficos con incremento en los prganismos patógenos, lo cual influye directamente en el curso natural de la CC.[22]

En los casos de disfunción inmune, el involucro de una deficiente activación celular pro-inflamatoria contribuye a disturbios hemodinámicos e HTP, acelerando la descompensación.[23] Las infecciones bacterianas, por su parte, son quizás el DA más común y recurrente en el paciente con CC, escalando la inflamación sistémica y la HTP. Un estudio reciente prolectivo de 1672 pacientes con CC encontró que las infecciones bacterianas condicionaban CD en 13% de los pacientes a 5 años de seguimiento.[24]

Otro evento detonante de descompensación es un episodio quirúrgico. Se ha establecido que la cirugía extrahepática incrementa la presión portal en el período postquirúrgico, llevando a descompensación.[25] Por último, debemos tener en cuenta otras situaciones que pueden llevar a CD, como cuadros floridos de hepatitis virales, consumo de medicamentos hepatotóxicos, y eventos de trombosis vasculares, tanto venosos como arteriales.[26]

Agudización sobre daño hepático crónico (ACLF)

El término ACLF ha sido propuesto para definir un síndrome distinto en los pacientes con CC que presentan DA y progresan a descompensación, el cual se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa con una o múltiples fallas orgánicas, y mortalidad incrementada a 28 días.[27] La prevalencia de ACLF difiere de país a país, y de la definición utilizada. Un estudio de 80,333 pacientes con CD mostró que la incidencia de desarrollar ACLF fue de 20.1 casos por 1000 personas año (IC 19.5 – 20.6) usando los criterios CANONIC, mientras que usando los criterios de Asia Pacífico la incidencia de ACLF fue de 5.7 por cada 1000 personas año (IC 5.4 – 6).[28]

Los pacientes con ACLF presentan resolución del mismo en 49.2%, un curso fluctuante en 30.4%, y progresión con empeoramiento en 20.4%. La mortalidad libre de trasplante en los pacientes con formas no severas de ACLF es de 6 a 18% (ACLF 1), y de 42 a 92% en formas severas (ACLF 2-3). Entre los pacientes que llegan a ser trasplantados, 75% sobreviven al año. Los pacientes con más de 4 fallas orgánicas ACLF CLIF puntuación > 64, la mortalidad es 100% a 28 días.[29]

Impacto de la hipertensión portal e inflamación en la progresión del daño hepático

En párrafos previos se describe el papel de la HTP en la progresión hacia CD, pero la inflamación actualmente cobra relevancia importante. Se establece que la inflamación sistémica se asocia y agrava la disfunción circulatoria presente en cualquier DA del paciente cirrótico, lo cual lleva a fallas orgánicas consecuencia de la hipoperfusión y efectos deletéreos de los mediadores inflamatorios en la microcirculación y hemostasia. El DA ocurre en el paciente CC a través de traslocación de moléculas

inflamatorias (patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs), o bien mediante paso de bacterias a través de la luz intestinal hacia la circulación sistémica (patrones moleculares asociados a daño DAMPs).[30]

La presencia de la inflamación en los pacientes con ACLF quedo claramente demostrada en el estudio de Claria y cols., donde concluye que el DA en un paciente con CC ocurre ante niveles séricos elevados de citocinas inflamatorias o albúmina oxidada. La progresión a ACLF incrementa la cascada de mediadores inflamatorios, los cuales son mayores en la CD, y se asocian con mayor intensidad a la frecuencia, severidad, y curso inicial de la ACLF. Diferentes perfiles de citocinas son observados comprometiendo los sistemas inmunes innatos y adaptativos, siendo de predominio las citocinas de la respuesta inmune innata. Por último, la mortalidad, estancia hospitalaria, y progresión de la ACLF están directamente relacionadas con un incremento mayor de las citocinas inflamatorias.[30]

Recompensación de la cirrosis

El pensar en recompensación hepática es cada vez más factible al entender el papel de la HTP y la inflamación en los pacientes con daño hepático. El concepto de recompensación hepática fue introducido en el consenso de Baveno VII, y fundamentalmente es consecuencia del tratamiento exitoso de la etiología de base, lo cual condiciona mejoría en la función hepática sintética, con reducción en los mecanismos funcionales y estructurales de progresión, incluyendo inflamación hepática, fibrosis e HTP. Clínicamente, la mejoría correlaciona con una fase compensada sostenida sin eventos de descompensación. Los criterios estandarizados que Baveno VII estableció para considerar recompensación son:[31]

1.- Respuesta sostenida, supresión, o remoción del agente etiológico del daño hepático.
2.- Resolución de la ascitis y encefalopatía hepática (EH) después de descontinuar los diuréticos y terapias profilácticas, así como ausencia de sangrado variceal en más de un año.
3.- Mejora sostenida de la función hepática, con incremento en los niveles de albúmina, descenso en bilirrubinas y el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*).

Evidencia de la recompensación

El objetivo inicial de los pacientes con cirrosis para buscar la recompensación es detener el insulto condicionante del daño hepático, siendo la evidencia más sólida en pacientes con daño por alcohol, virus C, y virus B.

Aravinthan y cols., observó que pacientes cirróticos que dejaban de beber y se encontraban en lista de espera para trasplante hepático (TH) presentaban recompensación (47/284) 16.5%, manifestado por ausencia de ascitis, EH, disminución en puntaje MELD <15, y salida de la lista de TH[32]. Recientemente, un estudio de Pose y cols., buscó tener marcadores basales que predicen cuáles pacientes son los que más fácil consiguen la recompensación al dejar de tomar, y encontró que el sexo femenino, ausencia de DM, normopeso, MELD bajo, así como cuenta plaquetaria < 100,000 son los predictores independientes de recompensación y salida de la lista de TH.[33]

En los pacientes cirróticos por virus C la evidencia es sólida, el tratar un paciente cirrótico compensado y buscar respuesta viral sostenida impacta en los puntajes de MELD y en la lista de TH. En los datos reportados por el estudio ASTRAL-4 se observó que los tratamientos para virus C basados en sofosbuvir aún en pacientes descompensados mejoraban MELD y puntajes Child Pugh a 12 semanas de tratamiento.[34] También se observó que 81% de los pacientes con MELD basal > 15, y 51% de los pacientes con MELD basal < 15 mostraban reducción en los niveles posteriores de MELD.

Sherif y cols., en un análisis retrolectivo de 4 estudios clínicos de terapias basadas en sofosbuvir en pacientes cirróticos descompensados, mostró que 31.5% de los pacientes Child B al inicio del tratamiento, y 12.3% de pacientes Child C pasaban a ser Child A manteniendo respuesta viral sostenida.[35]

En pacientes con cirrosis por virus B los primeros autores que aplicaron los criterios de Baveno VII de recompensación fueron Wang y cols., observando en un estudio multicéntrico de 320 pacientes cirróticos descompensados por virus B tratados con entecavir que 171 pacientes, en un periodo posterior a 120 semanas de tratamiento mostraban respuesta viral sostenida (60.4%) con impacto clínico en ascitis y EH. En el multivariado, los factores independientes a resolución de la descompensación fueron elevación de AST basal,

cuenta plaquetaria > 100,000, y albúmina en ascenso a 48 semanas de tratamiento, más importante aún 91.2% de los pacientes a 144 semanas de seguimiento continuaban con CC.[36]

Por último, el área de mayor interés de recompensación es la cirrosis metabólica. Actualmente, la primera causa de TH es alcohol, pero pronto será esteatosis. La excesiva acumulación de lípidos en el parénquima hepático lleva a lipotoxicidad, inflamación crónica y daño hepatocelular a través de estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, y apoptosis.[37] Por ello, el control de las variantes metabólicas, ejercicio, y terapias dirigidas hacia estrés oxidativo, inflamación e hipertensión portal impactan positivamente en la no progresión de la enfermedad o bien recompensación.

Canbay y cols., demostraron en una base de 4,580,434 personas que la prevalencia de NAFLD fue 4.7% (n= 215,655 personas). De estos, 36.8% no progresaron en el daño, 0.2% tuvieron CC, 9.5% CD, 0.0005% alcanzaron TH, y 0.2% presentaron hepatocarcinoma (HCC). Las comorbilidades fueron mayores en CC, CD y HCC que en los pacientes no progresores. La probabilidad de mortalidad en no progresor, CC, CD y HCC fue 3.6%, 18.7%, 28.8%, y 68% respectivamente. Los predictores independientes de mortalidad incluyeron enfermedad cardiovascular, DM, hipertensión, obesidad y compromiso renal. La incidencia acumulada de progresión en MASLD y CC fue 10.7% y 16.7% respectivamente a 5 años de seguimiento.[38]

Con lo anterior se puede concluir que en todo paciente cirrótico compensado y descompensado se debe controlar el insulto condicionante de la cirrosis, para impactar en inflamación e hipertensión portal. Aunado a esto, en un proceso fibrótico establecido, los medicamentos antifibróticos empiezan a emerger como una herramienta más a modificar la progresión de la enfermedad a través de estabilizar la fibrosis, o bien buscar la reversibilidad de la misma. El reto es identificar las diferentes vías fibrogénicas activadas por cada entidad, para buscar el tratamiento antifibrótico adecuado en virtud de las vías moleculares activadas.

Vías moleculares implicadas en la cirrosis

La progresión de las enfermedades hepáticas crónicas, independientemente de la etiología, se caracterizan por un daño crónico al parénquima hepático, con activación persistente de mediadores inflamatorios, células fibrogénicas, y respuesta cicatricial. La fibrosis hepática es un proceso dinámico molecular que lleva a la producción y acumulación en exceso de matriz extracelular, con activación de miofibroblastos hepáticos, proliferación y migración de células fibrogénicas que modulan una respuesta inflamatoria, inmune y angiogénesis.[39]

En los pacientes con daño hepático por virus B y virus C el patrón de fibrosis se refiere como afección post-necrótica o puentes de fibrosis, caracterizado por el incremento del depósito de componentes de la matriz extracelular rodeando la vena central portal condicionando necrosis en puente porto-central. El patrón se caracteriza por hepatitis de interfase, formación de septos portales y lesión del parénquima hepático. Como consecuencia de este rápido recambio hay formación de neovasos, corto circuitos porto-centrales, y desarrollo temprano de HTP.[39] El prevalente mecanismo profibrogénico del virus C y virus B es acompañado de incremento en la producción de radicales libres y estrés oxidativo.

Por su parte, los pacientes con daño hepático metabólico presentan inicialmente afección lobular-portal y fibrosis perisinusoidal, que progresa a cirrosis y HCC.[40] Una vez establecida la cirrosis, el depósito de componentes de matriz extracelular se observa alrededor de los sinusoides, provocando capilarización sinusoidal alrededor de los hepatocitos.[41]

La respuesta inflamatoria y fibrogénica de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es regulada por múltiples insultos que interaccionan con el tejido adiposo hepático y microbiota intestinal involucrando acción de factores de crecimiento, citocinas, adipocinas, peroxisomas, y otros mediadores.[42] En la progresión del daño por grasa, los macrófagos juegan un papel importante dentro del fenotipo inflamatorio, lo cual depende del exceso de lípidos y ácidos grasos libres.[43]

Por último en el daño por alcohol los tractos portales tienen un papel central en promover la inflamación asociada al daño por alcohol, con incremento en la permeabilidad intestinal, y altos niveles de endotoxinas portales así como lipopolisacáridos que contribuyen a la acumulación y activación de lisina-histidina, activación de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, radicales libres de oxíge-

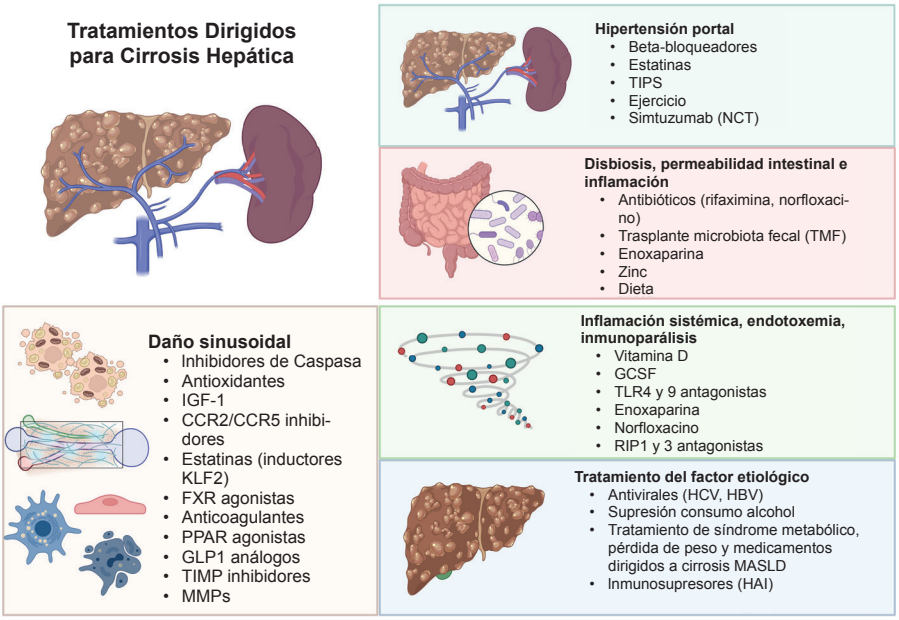


FIGURA 3. Medicamentos y opciones de tratamiento para estabilizar o revertir la fibrosis.

Los pacientes cirróticos compensados y descompensados deben ser abordados para buscar estabilizar o revertir la fibrosis, esto es, mediante control del insulto que originó la cirrosis, así como terapias dirigidas a hipertensión portal, disbiosis, inflamación y reparación del daño sinusoidal.

no y estrés oxidativo.[44] Los lipopolisacáridos, por su parte, activan el fenotipo pro-fibrogénico de las células estrelladas con activación periférica de receptores tipo Toll 4,[45] así como las vías dependientes de síntesis de ácidos grasos y colesterol SREBP1 y SREBP2.

Estabilidad y/o reversibilidad de la fibrosis en un hígado cirrótico

En la actualidad poder medir la estabilidad, reversibilidad, o progresión de la fibrosis a través de métodos no invasivos, biopsia; son metas que debemos buscar en todo paciente con daño hepático, ya que se ve reflejado en la desactivación de mediadores inflamatorios, descenso en gradiente venoso portal y mayor sobrevida.

El tratamiento del agente causal del daño hepático crónico es el objetivo primario de todo tratamiento antifibrótico. Una vez logrado esto, la molécula antifibrótica tendrá mayor capacidad de acción, y posibilidad de estabilidad o reversibilidad de la fibrosis. Por lo tanto, los objetivos para lograr la reversibilidad de la fibrosis son:[46] **FIGURA 3**.

1.- Interrupción o cese del agente condicionante del daño hepático.
2.- Eliminación o inactivación de miofibroblastos.
3.- Inactivación de la respuesta inflamatoria e inducción de vías antiinflamatorias o restauradoras.
4.- Degradación de la matriz extracelular.

1.- Interrupción del agente condicionante

Aparte de interrumpir o cesar el agente causante, se deben tener en cuenta las variantes genéticas y epigenéticas que predisponen a fibrosis. Estas señales pueden potencialmente ser reversibles.[47] Muchos de los genes involucrados ABCB4, ASL, ALDOB, GBE1, SLC25A13, FAH, y SERPIN1 están altamente expresados en el hígado, y las mutaciones de estos genes pueden afectar dicho órgano.[48] El ejemplo más característico de mutación condicionante de progresión de la fibrosis, inflamación, y HCC es la mutación de PNPLA3 que predispone mayormente a las personas a presentar NAFLD, y se encuentra altamente expresado en latinos.[49] La pérdida de dicho gen afecta la actividad de hidrólisis de triglicéridos a nivel hepático, condicionando mayor esteatosis, con menor cantidad de ácido retinoico y pérdida del control de la fibrogénesis.

Por su parte la epigenética se ve modificada con la alimentación, edad, ejercicio, sustancias químicas y medicamentos, los cuales podemos identificar y modificar en nuestras vidas, con lo que se pueden preservar los mecanismos adaptativos y de defensa para no activar vías de señalización inflamatorias y fibrogénicas.[50]

2.- Eliminación o inactivación de miofibroblastos

El papel de la activación de los miofibroblastos en el desarrollo de fibrosis hepática está bien establecido. Diferentes tipos de células contribuyen a la población de miofibroblastos incluyendo las células estrelladas, fibroblastos portales, productos de colágena derivados de la médula ósea (fibrocitos), y células parenquimatosas.[51] El origen del miofibroblasto activado depende de la etiología de la enfermedad hepática. Durante la regresión de la fibrosis en respuesta a la disminución del estímulo fibrogénico, el número de fibroblastos baja o disminuye por múltiples mecanismos, entre los que se tienen apoptosis, senescencia, depuración inmune, y reversibilidad del fenotipo latente de las células estrelladas.[52]

3.- Inactivación de la respuesta inflamatoria e inducción de vías antiinflamatorias o restauradoras

La inflamación representa la principal manifestación de las enfermedades hepáticas y juega un papel en los estadios del proceso fibrótico, aun en la regresión de la fibrosis. La respuesta inflamatoria involucra múltiples interacciones celulares reguladas por componentes de la matriz extracelular, mediadores solubles, patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs), patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), restructuración de la arquitectura hepática y mediadores inflamatorios.[53] Entre las moléculas y células involucradas en la inactivación de la respuesta inflamatoria se tiene a los neutrófilos, macrófagos, células embriológicas derivadas de macrófagos residentes, y monocitos derivados de macrófagos.

4.- Degradación de la matriz extracelular

La fibrosis hepática, al ser un proceso dinámico, se caracteriza por un balance no favorable entre los depósitos de matriz extracelular y la degradación de los mismos. La degradación de la matriz extracelular representa uno de los aspectos más relevantes en la regresión de la fibrosis y requiere activación de MMPs, actividad de fagocitos, macrófagos, inactivación de moléculas inhibitorias de MMPs, tales como inhibidores tisulares de MMPs y TIMPs.[54]

Reversibilidad de la cirrosis

En años recientes, varios estudios clínicos y experimentales han mostrado la evidencia de remodelar la matriz extracelular y reestructurar parcialmente la arquitectura normal del hígado observada antes de la fibrosis avanzada.[55] Ante esto, las terapias de reversibilidad de la fibrosis van dirigidas hacia remodelamiento de la permeabilidad sinusoidal, reducir la actividad y/o activación de las células estrelladas, modificación de los macrófagos hepáticos, activación y modificación de exosomas, trasplante de células mesenquimatosas, antagonistas de los receptores de quimiocinas y peroxisomas.

Recientemente, se publicó un estudio en pacientes con enfermedad hepática avanzada bajo tratamiento con pirfenidona, la cual es una molécula antifibrótica autorizada por la FDA para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Se estudiaron 281 pacientes con enfermedad hepática avanzada, tratados por 12 meses con pirfenidona, siendo la edad promedio de 64 años, y predominio de mujeres en 58%. La etiología principal del daño hepático fue esteatosis hepática en 43.5%. Los parámetros basales de fibrosis fueron fibrosis 4 en 74%, y fibrosis 3 en 26%. La evaluación de la fibrosis se realizó mediante medición no invasiva de la misma con elastografía o bien Fibrotest®. Se encontró reducción significativa en la fibrosis hepática en 35% de los pacientes tratados con pirfenidona vs. 4.1% del grupo control. El puntaje Child Pugh mejoro 29.7%, con estabilidad en los parámetros bioquímicos en 40.6% de los pacientes evaluados. Las citocinas inflamatorias, principalmente TFGb1 fue mucho menor en el grupo bajo tratamiento con pirfenidona. Al subanalizar el comportamiento de la fibrosis; 18.3% de los pacientes progresaron en la fibrosis, 46.7% mantuvieron un perfil estable, y 35.2% mostró regresión. En el grupo con F4 de tener un Child A basal en 72.2% de los pacientes pasaron a ser 83.3%, los Child B de 25.5% a 16.7%, y Child C de 2.2% a 0%.[56] **FIGURA 4**.

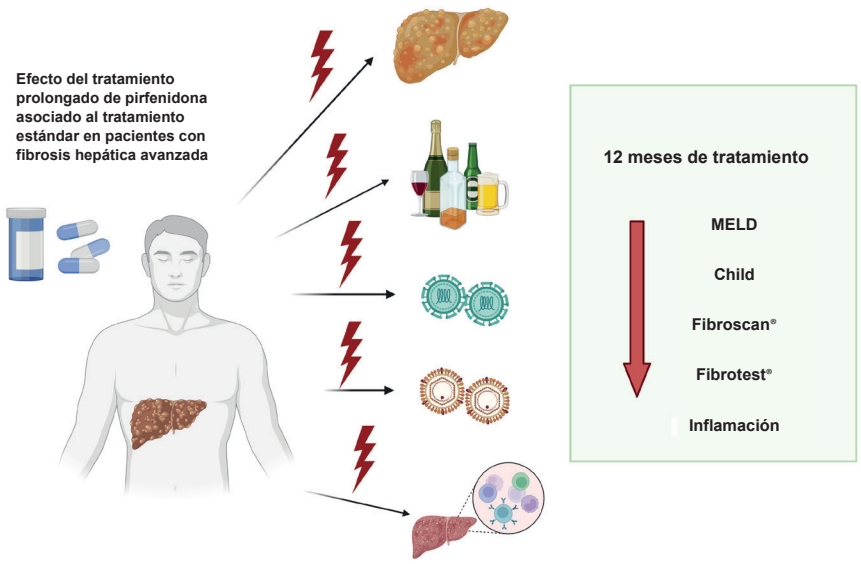


FIGURA 4. Efecto de la pirfenidona en la inflamación y cirrosis hepática.

Después de la administración de pirfedinona por un año se ve un efecto que en los pacientes con daño hepático crónico F4 disminuyen los parámetros inflamatorios, mejoran los puntajes de Child y MELD, mejora la medición de la fibrosis a través de medios no invasivos, con lo cual se estabiliza o bien muestra reversibilidad la fibrosis.

Conclusiones

La cirrosis hepática en la actualidad es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, con un incremento exponencial de las causas atribuidas a disfunción metabólica asociada a hígado graso. Esta situación ha generado gran preocupación en las instituciones de salud debido a la incapacidad evidente para atender las complicaciones crónicas del daño hepático, así como la incapacidad de los sistemas de salud de generar hígados para trasplantar a dichos pacientes.

La fase compensada de la cirrosis es totalmente asintomática, y pueden pasar entre 7 y 10 años sin clínica alguna, y es precisamente en esta fase donde se puede modificar la historia natural de la enfermedad, impactando en la inflamación, hipertensión portal y agente etiológico. En la actualidad, el entendimiento cada vez mayor de la fibrosis hepática como un proceso dinámico que puede ser reversible o bien, puede lograr estabilidad en la misma lleva al concepto de recompensación hepática, en donde en el rubro de fibrosis se debe introducir la búsqueda de la estabilidad o reversibilidad de la misma.

Abreviaturas

ACLF: Agudización sobre daño hepático crónico.
MASLD: Disfunción metabólica asociada a enfermedad esteatósica del hígado.
CC: Cirrosis compensada.
DA: Descompensación no aguda.
GVP: Gradiente venoso portal.
HTP: Hipertensión portal.
CD: Cirrosis descompensada.
DM: Diabetes Mellitus.
EH: Encefalopatía hepática.
TH: Trasplante hepático.
HCC: Hepatocarcinoma.
NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.

Referencias

1. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM et al. The global burden of liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023; 21: 1978 – 1991.*
2. Younossi Z, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review and meta-analysis. *Hepatology 2023; 77: 1335–1347.*
3. Ruiz Mariquez J, Olivas Martinez A, Chavez Garcia LC et al. Prevalence of metabolic associated liver fatty disease in Mexico and development of a screening tool. The MAFLD-S Score. *Gastro Hep Advances 2022; 1: 352 -358.*
4. Diaz LA, Ayares G, Arnold J et al. Liver diseases in Latin America: Current status, Unmet Needs, and Opportunities for improvement. *Current Treat Options Gastroenterol 2022; 20 (3): 261-278.*
5. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ 2018; 362: K2817.*
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol 2006; 44: 217-231.*
7. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol 2022; 76: 202- 207.*
8. 8.- D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1180-1193.*
9. Wang Q, Zhao H, Deng Y, Zheng H, Xiang H, Nan Y, Hu J, Meng Q, Xu X, Fang J, Xu J, Wang X, You H, Pan CQ, Xie W, Jia J. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol 2022; 77: 1564-1572.*
10. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol 2014; 14: 181-194.*
11. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology 2006; 131: 1611-1624.*
12. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology 2007; 133: 481-488.*
13. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsi C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, Papiamonis N, Fragaki M, Matrella E, Tzardi M, Kouroumalis EA. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol 2014; 6: 504-512.*
14. Jindal A, Bhardwaj A, Kumar G, Sarin SK. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient ≥20 mm Hg. *Am J Gastroenterol 2020; 115: 1624-1633.*
15. Jain D, Sreenivasan P, Inayat I, Deng Y, Ciarleglio MM, Garcia-Tsao G. Thick Fibrous Septa on Liver Biopsy Specimens Predict the Development of Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Am J Clin Pathol 2021; 156: 802-809.*
16. Manne V, Akhtar E, Saab S. Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C: a systematic review. *J Clin Gastroenterol 2014; 48: e76-e84.*
17. Cárdenas A, Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 607-622.*
18. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Groszmann RJ; Portal Hypertension Collaborative Group. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology 2011; 54: 555-561.*
19. Liu TL, Trogdon J, Weinberger M, Fried B, Barritt AS 4th. Diabetes Is Associated with Clinical Decompensation Events in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci 2016; 61: 3335-3345.*
20. Cespiati A, Meroni M, Lombardi R, Oberti G, Dongiovanni P, Fracanzani AL. Impact of Sarcopenia and Myosteatosis in Non-Cirrhotic Stages of Liver Diseases: Similarities and Differences across Aetiologies and Possible Therapeutic Strategies. *Biomedicines 2022; Jan 16; 10 (1): 182.*
21. Mandorfer M, Scheiner B, Stättermayer A et al. Impact of patatin-like phospholipase domain containing 3 rs738409 G/G genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. Aliment Pharmacol Ther 2018; 48: 451-459.
22. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature 2014; 513: 59-64.*
23. Reichert MC, Ripoll C, Casper M et al. Common NOD2 Risk Variants as Major Susceptibility Factors for Bacterial Infections in Compensated Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol 2019; 10 (1): e00002.*
24. Nahon P, Lescat M, Layese R, et al. ANRS CO12 CirVir and Microcir Groups. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut 2017; 66: 330-341.*
25. Chang J, Meinke J, Geck M et al. Extrahepatic Surgery in Cirrhosis Significantly Increases Portal Pressure in Preclinical Animal Models. F*ront Physiol 2021; 12: 720898 .*
26. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin 2015; 31: 925-937.*
27. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med 2020: 382: 2137 – 2145.*
28. Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Incidence and mortality of acute-on-chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology 2019;69:2150–2163.*
29. Gustot T, Fernandez J, Garcia E et al : Clinical course of acute on chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology 2015 Jul; 62 (1): 243 .252.*
30. Clària, Joan, Stauber, Rudolf E. Coenraad, Minneke J et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology Octuber 2016; 64 (4): 1249 – 1264.*
31. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis 2023; (55): 431-441.*
32. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC et al. Tazari M. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study. *Transpl Int 2017; 30: 1140–9.*
33. Pose E, Torrents A, Reverter E et al. A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement. *J Hepatol 2021; 75: 275–83.*
34. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol 2016; 64: 1224–31.*
35. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB et al. Base- line factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterology 2018;154 2111-2121.e8.*
36. Wang Q, Zhao H, Deng Y et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated individuals with hepatitis B related decompensated cirrhosis. *J Hepatol 2022: Dec 77 (6): 1564-1572.*
37. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol 2018; 68: 280-295.*
38. Canbay A, Kachru N, Haas JS et al. Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther 2020 Oct; 52 (7): 1185 -1194.*
39. Böttcher, K., Pinzani, M.. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev. 2017; 121, 3–8.*
40. Satapathy, S.K., Sanyal, A.J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis 2015; 35, 221–235.*
41. Pinzani, M., Rombouts, K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig. Liver Dis.2004; 36, 231–242.*
42. Marra, F., Svegliati-Baroni, G.. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J. Hepatol. 2018; 68, 280–295.*
43. Jindal, A., Bruzzì, S., Sutti, S et al. Fat-laden macrophages modulate lobular inflammation in nonalcoholic steatohepatitis (NASH*). Exp Mol Pathol 2015; 99, 155–162.*

44. Wang, M., You, Q., Lor, K et al. Chronic alcohol ingestion modulates hepatic macrophage populations and functions in mice. *J. Leukoc. Biol. 2014; 96, 657–665*.
45. Brun, P., Castagliuolo, I., Pinzani, M et al. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. A*m. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005; 289, G571–G578*.
46. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M et al. Cellular and molecular mechanismos underlying liver fibrosis regression. *Cells 2021 ; Oct 15: 10 (10): 2759*.
47. Scorza, M.; Elce, A.; Zarrilli, F et al. Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis. Int. *J. Hepatol. 2014, 2014, 713754*.
48. Acharya, P.; Chouhan, K.; Weiskirchen, S.; Weiskirchen, R. Cellular mechanisms of liver fibrosis. *Front. Pharmacol. 2021, 12, 671640*.
49. Martinez LA, Larrieta E, Kershenobich D et al. The expression of PNPLA3 polymorphism could be the key for severe liver disease in NAFLD in Hispanic population. *Ann Hepatol 2017; 16 (6): 909 -915*.
50. Zeybel, M.; Hardy, T.; Wong, Y.K. et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. Nat. Med. 2012, 18, 1369–1377
51. Iwaisako, K.; Brenner, D.A.; Kisseleva, T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol. 2012, 27 (Suppl. 2), 65–68*
52. Krizhanovsky, V.; Yon, M.; Dickins, R.A et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell 2008, 134, 657–667*.
53. Canbay, A.; Taimr, P.; Torok, N et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. Lab. Investig. 2003, 83, 655–663.
54. Karsdal, M.A.; Nielsen, S.H.; Leeming, D.J et al. The good and the bad collagens of fibrosis—Their role in signaling and organ function. *Adv. Drug Deliv. Rev. 2017, 121, 43–56*.
55. Michalopoulos, G.K.; Bhushan, B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2021, 18, 40–55*.
56. Poo JL, Torre A, Aguilar Ramírez JR et al. Benefits of prolonged release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol Int 2020 Sep; 14 (5): 817 -827*.

Grado de Fibrosis, Inflamación e Hipertensión Portal como Predictores de ACLF

Autor:
Adrián Gadano.*

*Jefe del Departamento de Investigación. Director Médico de la Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Las enfermedades hepáticas crónicas se caracterizan por una inflamación persistente y en la mayoría de ellas el desarrollo de fibrosis hepática progresiva.

La fibrosis hepática puede ser consecuencia de varias enfermedades hepáticas ocurriendo después de años de inflamación y daño parenquimatoso con una respuesta inmune persistente que se caracteriza por un cambio y un aumento en la matriz extracelular (MEC) con depósito de colágeno y otras proteínas en el espacio de Disse.[1] Si se produce demasiada MEC, la arquitectura del hígado se altera, así como también el flujo sanguíneo intrahepático, lo cual, una vez alcanzado el estadio de cirrosis, puede afectar la función del órgano en cuestión y de otros órganos convirtiéndose en una enfermedad sistémica. La inflamación y la fibrosis están estrechamente interrelacionadas, y esta asociación puede llevar a largo plazo a insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y a un claro aumento de la mortalidad.[2,3]

En la enfermedad hepática avanzada y una vez alcanzado el estadio de cirrosis descompensada, existe un componente de inflamación propio de esa condición que puede coincidir o suceder a la inflamación de la enfermedad hepática que derivó en el estado de descompensación. Este componente de inflamación tiene su máxima expresión en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC o ACLF)

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica es un síndrome que ocurre en pacientes con cirrosis, caracterizado por descompensació aguda y desarrollo de insuficiencias orgánicas asociadas a una alta mortalidad a corto plazo.[4] Varios aspectos de la fisiopatología de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica aún se desconocen. Los pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica tienen una marcada inflamación sistémica asociada a estrés oxidativo en diferentes órganos, a diferencia de los pacientes que tienen descompensación hepática aguda, pero no presentan fallas en la función de otros órganos.[5,6] Los estudios de insuficiencia hepática aguda sobre crónica han demostrado que la inflamación sistémica se correlaciona directamente con la gravedad del síndrome; cuanto mayor es la intensidad de la inflamación, mayor es el número de fallas orgánicas y mayor es la mortali-

dad a corto plazo.[7] Las infecciones bacterianas y la hepatitis alcohólica aguda son dos precipitantes de inflamación sistémica que frecuentemente se asocian con insuficiencia hepática aguda sobre crónica.[8] En 40% de los pacientes con cirrosis que tienen inflamación sistémica e insuficiencia hepática aguda o crónica sin ninguna condición precipitante identificable, la translocación de subproductos bacterianos puede ocurrir desde la luz intestinal a la circulación sistémica y constituirse en uno de los factores más determinantes en la fisiopatología de la inflamación y sus consecuencias.[9] La inflamación sistémica puede desencadenar una descompensación aguda de la cirrosis a través de una desregulación metabólica que afecta la producción de energía por los órganos periféricos.[10]

La descompensación aguda puede desarrollarse en pacientes con cirrosis compensada y, por tanto, sin inflamación sistémica inicial o en pacientes con cirrosis descompensada e inflamación sistémica crónica.

Los pacientes con ACLF sin antecedentes de descompensación aguda, desarrollan el síndrome en el contexto de un mayor recuento de glóbulos blancos y concentración de proteína C reactiva y tienen una mayor tasa de mortalidad a 28 días que los pacientes con ACLF y antecedentes de descompensación.[8]

Una mejor comprensión de estas interacciones debería conducir a un mejor manejo de la enfermedad y al descubrimiento de nuevos blancos específicos de tratamiento que permitan prevenir las descompensaciones agudas e incluso reducir la mortalidad.[11]

Respuesta inflamatoria y fibrosis hepática

Entre los primeros mediadores liberados durante la inflamación aguda se encuentran los factores antifibróticos que inducen las metaloproteinasas de matriz que degradan la MEC en respuesta a la infiltración de las células inmunes.[12] Cuando la inflamación cede, los macrófagos y otras células fagocíticas limpian los residuos y liberan mediadores antiinflamatorios.[13] Se ha demostrado que las células estrelladas hepáticas (CEH) son las principales productoras de MEC durante la fibrogénesis hepática, aunque otras fuentes celulares también contribuyen a la síntesis de MEC.[14] En el hígado en reposo, las CEH metabolizan y almacenan retinoides y son responsables del recambio de la MEC. Tras la activación por estímulos profibróticos, las CEH se diferencian en miofibroblastos, estimulan la actina del músculo liso α (αSMA) y comienzan a producir diferentes colágenos e inhibidores de la degradación de la matriz. Durante este proceso, el parénquima normal es reemplazado por tejido conectivo para mantener la integridad del órgano. Sin embargo, las CEH activadas también producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutarán células inmunológicas en el hígado dañado, perpetuando así la inflamación.[15] Esta interacción entre el reclutamiento de células inmunológicas y los procesos de cicatrización puede dar lugar a un ciclo crónico de inflamación y regeneración que presenta una retroalimentación positiva, y el tejido normal se reemplaza por tejido cicatricial no funcional, lo que altera la arquitectura del órgano lo que puede ocasionar fallo en la función del mismo.[16] Este proceso está especialmente exacerbado y acelerado en pacientes que presentan ACLF. Estos pacientes presentan un marcado aumento en los niveles de citocinas plasmáticas.[5,17]

Recientemente, el estudio PREDICT describió las características de los pacientes con cirrosis descompensada que desarrollan ACLF y demostró que los pacientes con inflamación sistémica más grave son los más propensos a desarrollar ACLF durante el seguimiento.[18] Sin embargo, se desconoce si los pacientes con ACLF tienen alteraciones moleculares intrahepáticas específicas que también puedan desempeñar un papel en el desarrollo de ACLF.

La comprensión actual de los mecanismos moleculares que subyacen a las enfermedades hepáticas crónicas y al desarrollo de ACLF se limita al análisis de las citocinas circulantes, la metabolómica sanguínea o los estudios realizados en modelos animales experimentales.[19,20,21] La caracterización de los perfiles de expresión génica de la progresión de la cirrosis a ACLF es un paso fundamental hacia una mejor comprensión de la complejidad de este síndrome.[22]

Mediadores inflamatorios intra y extrahepáticos que modulan la fibrogénesis

Señales desbloqueadas por células dañadas liberan mediadores solubles que actúan como patrones

moleculares asociados al daño (DAMP) o alarminas, para alertar a las células circundantes sobre la lesión del tejido. En el hígado, se ha demostrado que los hepatocitos dañados liberan uridina 5′-difosfato (UDP)-glucosa y UDP-galactosa, que se unen al receptor P2Y14 en las CEH e inducen directamente la activación en las CEH tanto de ratón como de humanos.[23] De manera similar, los hepatocitos dañados pueden liberar otras proteínas y activar directamente las CEH.[24] Los DAMP derivados de mitocondrias (mito-DAMP), que consisten principalmente en ADN mitocondrial que comparte similitudes con el ADN bacteriano, también son muy abundantes en el hígado, ya que los hepatocitos contienen un gran número de mitocondrias. Los mito-DAMP aumentan en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas e inducen la activación de CEH y la formación de tejido fibroso en modelos preclínicos de ratón.[25]

Las poblaciones de células parenquimatosas y no parenquimatosas del hígado (incluidas las CEH, las células endoteliales sinusoidales y las células de Kupffer) pueden detectar la liberación de estas señales a través de receptores de reconocimiento. Una respuesta clave es la formación de inflamasomas que inician respuestas inflamatorias procesando IL-1β, liberando IL-18 y eventualmente promoviendo la muerte de las células inflamatorias.[26] IL-33 es una alarmina relacionada con las respuestas de la citocina T helper 2 (TH2) y es liberada por hepatocitos estresados en la fibrosis tanto en humanos como en ratones.[27] Esta liberación de IL-33 desencadena el reclutamiento de células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), que a su vez activan las CEH mediante la producción de IL-13. Además, la IL-33 también puede actuar directamente sobre las CEH y estimular la producción de proteínas de la matriz.[27]

La inflamación del hígado está también modulada por mediadores extrahepáticos derivados de otros sitios como el intestino o el tejido adiposo. Esto es particularmente evidente en MASLD y MASH, donde los factores nutricionales, los metabolitos microbianos y las hormonas intestinales y del tejido adiposo afectan la progresión de la enfermedad hepática.[28] El eje intestino-hígado se altera en muchas condiciones patológicas y puede provocar daño hepático, ya que el intestino y el hígado forman una unidad anatómica y funcionalmente vinculada.[29] Si la homeostasis intestinal se ve afectada, los metabolitos bacterianos, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los ácidos biliares llegan al hígado a través de la vena porta. Los productos microbianos como los lipopolisacáridos están elevados en muchas enfermedades hepáticas, principalmente cuando alcanzan el estadio de cirrosis, lo que indica una mayor permeabilidad intestinal e inducen una respuesta proinflamatoria mediada principalmente por macrófagos residentes en el hígado.[30] Cuanto mayor es el grado de hipertensión portal, mayor es el grado de permeabilidad intestinal y la posibilidad de traslocación bacteriana o de productos de las mismas. Este mecanismo está particularmente exacerbado en pacientes que presentan ACLF.

Las quimiocinas (o citocinas quimioatrayentes) coordinan el reclutamiento y el posicionamiento de las células inmunitarias en el hígado dañado. Entre las primeras quimiocinas liberadas después de una lesión hepática se encuentran CCL2, CCL3, CCL5, CXCL9 y CXCL10, que reclutan monocitos a través de CCR2 (y CCR5) y células T a través de CCR5 y CXCR3. En consecuencia, la inhibición farmacológica de CCR2 mejora la inflamación y la fibrosis hepática y previene la infiltración de monocitos CCR2+ en modelos de ratón de MASH. La deficiencia o antagonismo de CCL3 y CCL5 también reduce la infiltración de células inmunes y el desarrollo de fibrosis en modelos de ratón, lo que sugiere un papel profibrogénico similar para estas quimiocinas.[31]

Función de las células inmunes hepáticas

Las células de Kupffer residentes en el hígado eliminan diversos tipos de agentes patógenos a través del receptor del complemento de la superfamilia de inmunoglobulinas (CRIg; también conocido como VSIG4).[32] Varias células inmunes y no parenquimatosas, como las de Kupffer y las células dendríticas, son capaces de presentar antígenos, manteniendo principalmente la tolerancia en condiciones no inflamatorias.[33] Los linfocitos hepáticos incluyen células T convencionales y no convencionales, ILC y células B. Tras una lesión, las células dañadas producen rápidamente mediadores inflamatorios, entre ellos quimiocinas y citocinas que reclutarán leucocitos en el sitio de la lesión. Las primeras células que llegan a las áreas dañadas son los neutrófilos,

monocitos y/o macrófagos, que pueden eliminar las células muertas y los desechos, y los linfocitos, que producen citoquinas y otros mediadores que, a su vez, activarán los macrófagos y los fibroblastos y perpetuarán la inflamación.

Los macrófagos hepáticos, que comprenden principalmente células de Kupffer residentes en tejidos y macrófagos derivados de monocitos (MoMF), se caracterizan por una alta diversidad y plasticidad fenotípica y funcional. Desempeñan un papel clave durante la inflamación, las lesiones y la fibrogénesis, pero también pueden promover la resolución de la fibrosis.[34,35]

Las células de Kupffer actúan como centinelas intravasculares que detectan el estrés de los hepatocitos y las señales de lesión de otras células (o fuentes extrahepáticas), fagocitan desechos celulares y pueden activar señales inflamatorias.[36] En entornos de gran inflamación, como es el caso de ACLF, el conjunto de macrófagos hepáticos se ve aumentado por una fuerte afluencia de monocitos derivados de la médula ósea. Estas son funcional y fenotípicamente distintas de las células de Kupffer, pero los modelos de ratón indican una plasticidad notable entre los dos linajes.[37]

La infiltración de neutrófilos se puede observar en todos los tipos de enfermedad hepática crónica y puede contribuir a la inflamación hepática mediante la producción de citocinas inflamatorias, la activación de las células de Kupffer y el reclutamiento de otras células inmunitarias.[27] Sin embargo, no parecen contribuir directamente a la fibrogénesis.[38]

Los linfocitos T y B convencionales son las principales células efectoras del sistema inmunológico adaptativo y son fundamentales para la inmunidad del huésped, la eliminación de patógenos y el mantenimiento de la autotolerancia. En el hígado sano, residen principalmente alrededor de los tractos portales, pero frecuentemente infiltran el parénquima durante la inflamación. Las células inmunitarias adaptativas desempeñan un papel importante en las enfermedades hepáticas provocadas por antígenos, como la hepatitis autoinmune y la hepatitis viral crónica. Aunque estos mecanismos inflamatorios impulsan la fibrogénesis a través de la citotoxicidad hepatocelular, la inmunidad adaptativa también puede estar implicada en la fibrosis hepática independientemente de antígenos específicos.[39]

Las células B solo constituyen una pequeña proporción de las células inmunitarias hepáticas (solo alrededor de 5% de los linfocitos intrahepáticos en un hígado humano sano), pero se observa infiltración de células B en enfermedades hepáticas crónicas. Se sabe poco sobre la contribución funcional de las células B a la fibrogénesis hepática, pero la evidencia de modelos de ratón sugiere un papel profibrótico.[40]

En el contexto de las células TH, la fibrosis hepática está fuertemente relacionada con las respuestas de las células TH2 y TH17. Las citocinas TH2, IL-4 e IL-13 tienen funciones profibrogénicas, ya que pueden activar los fibroblastos y estimular la remodelación de la MEC,[41] mientras que las citocinas TH1, IL-12 e IFNγ tienen un efecto antifibrótico.[42] Las células TH17 impulsan la fibrosis hepática mediante la producción de IL-17 e IL-22, que estimulan la producción del factor de crecimiento transformante β (TGFβ) en el hígado, mejoran la señalización de TGFβ en las CEH e inducen la producción de colágeno por parte de las CEH y citocinas proinflamatorias tanto por CEH como por células de Kupffer.[43,44]

Las células Treg pueden inhibir la fibrogénesis hepática al producir la citocina antiinflamatoria IL-10. La señalización de IL-10 suprime la síntesis de colágeno I128, inhibe la activación de las células de Kupffer[45] y limita la producción de IL-17 por parte de las células TH17, lo que lleva a una reducción de la activación de las CEH. Diversos estudios están actualmente en marcha explorando el potencial de la activación de la IL-10 como estrategia antifibrótica.

Los datos sobre el papel de las células T citotóxicas CD8+ en la fibrosis hepática son algo contradictorios, lo que podría estar relacionado con la coexistencia de inmunidad de células T autoagresivas y protectoras.[46]

Las células NKT parecen tener un doble papel en la fibrosis hepática. Pueden promover la fibrosis hepática mediante la producción de citoquinas profibróticas como IL-4 e IL-13,[47] pero se ha demostrado que también pueden inhibir la fibrosis al producir IFNγ y matar las CEH en condiciones específicas. Las células NKT influyen directamente en la fibrogénesis y también pueden polarizarse hacia respuestas de células TH1 antifibróticas y TH2 profibróticas mediante la liberación de citocinas como IFNγ e IL-4, respectivamente.

Respuesta fibrogénica a través de células estrelladas hepáticas y miofibroblastos

Las CEH son las principales células efectoras durante la fibrogénesis hepática. Tras la activación por estímulos profibróticos, se transdiferencian en miofibroblastos, regulan positivamente αSMA y producen colágeno I e inhibidores de la degradación de la matriz, así como citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutarán células inmunes al sitio de inflamación.[27] Los miofibroblastos muestran un fenotipo contráctil y pueden migrar a áreas de fibrogénesis activa donde son necesarios. La transición de las CEH de un estado inactivo al estado de miofibroblastos móviles, proliferativos y activados tiene una alta demanda de energía y, por lo tanto, incluye una reprogramación fundamental de las vías metabólicas celulares.

Se ha demostrado que en ratones existen distintas subpoblaciones de CEH, que están estrechamente relacionadas, pero que pueden ejercer funciones distintas durante las enfermedades hepáticas crónicas,[48] así como también en estados de descompensación y perdida de las funciones hepáticas tal como ocurre en ACLF. Nuevos conocimientos de los estudios con ratones scRNA-seq revelan que las CEH inactivas representan una población relativamente homogénea, mientras que las CEH activadas se pueden subdividir en varias subpoblaciones distintas.[49] En general, las CEH activadas se caracterizan por una alta expresión de genes relacionados con la MEC, pero difieren en su capacidad para producir citocinas y quimiocinas inflamatorias. Curiosamente, incluso los hígados fibróticos contienen una población de CEH con un fenotipo en reposo (o probablemente débilmente activado) que expresan diversos factores de crecimiento y citoquinas y suprimen la inflamación y la fibrosis del hígado.[49] Por el contrario, las CEH altamente activadas o miofibroblásticas promueven la fibrosis hepática y la hepatocarcinogénesis.[50] De modo que sería posible establecer la hipótesis de que en estados de fuerte estimulo inflamatorio y activación de las CEH, tal como ocurre en episodios de ACLF, podrían acelerarse los procesos de fibrogénesis y carcinogénesis.

¿Cuáles son las señales de activación?

Las CEH pueden activarse mediante diversas señales, incluido el contacto célula-célula con macrófagos, citocinas derivadas de células inmunitarias activadas y PAMPs o DAMPs.[51] Una vez activadas, las CEH pueden inducir señales autocrinas que perpetúan su estado fibrogénico.

El factor profibrótico soluble mejor estudiado hasta la fecha es el TGFβ. El TGFβ se produce mediante la infiltración de linfocitos y monocitos, macrófagos residentes en tejidos y hepatocitos dañados. La absorción de restos celulares por macrófagos mejora aún más la producción de TGFβ. El TGFβ estimula potentemente la transdiferenciación de las CEH, y la señalización de TGFβ en las CEH, induce la producción de colágenos, αSMA y factor de crecimiento del tejido conectivo. La citocina tipo 3, IL-17, derivada de células TH17 y neutrófilos, tiene un papel destacado en la activación de las vías de señalización de TGFβ en las CEH, ya que induce la regulación positiva del receptor II de TGFβ y mejora la activación de las quinasas.[51] Las CEH activadas también producen TGFβ, lo que da como resultado un bucle de avance que perpetúa la fibrogénesis.

Existe evidencia demostrando que los niveles séricos de TGF-β1 están fuertemente correlacionados con IL-31, y todos están elevados significativamente en pacientes con ACLF y se corresponden con la extensión de la lesión hepática, el score de Child-Pugh y la supervivencia.[52]

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) también se han asociado con funciones profibrogénicas. El PDGF es producido por células endoteliales, macrófagos y CEH activadas en enfermedades hepáticas. El PDGF actúa sobre las CEH a través del receptor β de PDGF (PDGFRβ), que aumenta durante la lesión hepática y promueve la proliferación, migración y supervivencia de estas células.[53] El VEGF es producido por los hepatocitos durante la fibrosis hepática experimental y también induce la activación y proliferación de las CEH, lo que resulta en mayor producción de proteínas de la MEC y TGFβ.

Caracterización molecular desde la fibrosis hepática a la ACLF

En un estudio reciente, Graupera et al., utilizaron matrices de expresión genética de pacientes con enfermedad hepática crónica en diferentes etapas de la enfermedad para evaluar de manera integral los cambios moleculares que ocurren en el hígado durante la progresión de las enfermedades hepá-

ticas crónicas, con especial atención en ACLF.[22] Utilizaron un enfoque de biología de sistemas y generaron redes de interacción proteína-proteína seleccionadas manualmente que describieron los principales procesos biológicos relacionados con las enfermedades hepáticas crónicas y las utilizaron como andamios para evaluar los cambios observados en los datos de su transcriptoma. Luego, aplicaron un enfoque dirigido basado en redes junto con análisis estadísticos de enriquecimiento, datos funcionales y la información proporcionada por los perfiles de expresión temporal característicos, identificaron perfiles de expresión génica específicos que describen los principales mecanismos moleculares relacionados con ACLF.

El estudio demostró que los pacientes con ACLF tienen un perfil transcriptómico hepático característico diferente al de los pacientes con cirrosis, ya sea compensada o descompensada. Se identificaron perfiles genéticos específicos para el desarrollo de ACLF, provenientes de dos cursos clínicos distintos, ya sea la etapa compensada o descompensada. Además, con un enfoque basado en redes, descubrieron que las vías relacionadas con la inflamación, fibrosis, angiogénesis, senescencia, apoptosis de los hepatocitos y las CEH y la carcinogénesis hepática son eventos clave en el desarrollo del ACLF.

Las tecnologías ómicas han proporcionado información detallada sobre los posibles mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades humanas y han contribuido a una mejor comprensión de la fisiopatología humana y las enfermedades hepáticas crónicas. El uso de un enfoque de biología sistémica integrada permitió visualizar en un contexto de red las perturbaciones genéticas encontradas en ACLF y construir una hipótesis molecular intrahepática del desarrollo de ACLF.

La inflamación intrahepática también puede desempeñar un papel importante, siendo la red inflamatoria una de las más sobrereguladas en ACLF. Una mirada más cercana a los genes de los perfiles ascendentes de ACLF encontrados en el análisis de expresión temporal mostró que al menos cinco genes (LCN2, CCL20, CCL2, CXCL5 y SPP) desempeñan un papel en los procesos inflamatorios intrahepáticos y se ha demostrado que uno de ellos, LCN2, es un buen biomarcador de ACLF.[54] Estos hallazgos respaldan el papel de la inflamación intrahepática y la subsecuente fibrosis, como factor impulsor del desarrollo de ACLF.

Con respecto a la fibrosis y la apoptosis de los hepatocitos o CEH, encontraron que todas las redes estaban cada vez más sobrereguladas a lo largo de las etapas de la enfermedad, lo que sugiere que estos procesos están relacionados con la progresión de la enfermedad, pero que también están presentes en el desarrollo del ACLF. Específicamente, encontraron que la queratina-18 (KRT-18) estaba significativamente aumentada en el hígado de pacientes con ACLF. KRT-18 es una de las proteínas de filamento intermedio citoplásmico presentes en el hígado. KRT-18 puede considerarse como una proteína de estrés de hepatocitos debido a su inducción tras la lesión hepática y tiene efectos citoprotectores para prevenir la apoptosis de los hepatocitos y otras formas de lesión. KRT-18 aumenta en las enfermedades hepáticas crónicas[55] y un estudio reciente demostró niveles elevados de KRT-18 en pacientes con ACLF en comparación con aquellos con cirrosis descompensada sin ACLF.[56]

Finalmente, los estudios clínicos y en animales indican que la muerte de los hepatocitos es el desencadenante clave de la progresión de la enfermedad hepática. Varias formas de muerte celular, como la apoptosis, la necrosis y la necroptosis, desencadenan diferentes respuestas, promoviendo así la progresión de la enfermedad hepática a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo, el aumento de la muerte de los hepatocitos juega un papel importante en la fibrogénesis, mientras que la muerte de las células fibrogénicas es una forma importante de mejorar la fibrosis hepática.[57]

Referencias

1. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. Nature. 2020;587:555–66.
2. Sanyal A, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri B, Diehl AM, Dasarathy S, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2021;385:1559–69.
3. Lin MH, Li HQ, Zhu L, Su HY, Peng LS, Wang CY, et al. Liver fibrosis in the natural course of chronic hepatitis B viral infection: a systematic review with meta-analysis. Dig Dis Sci. 2022;67:2608–26.
4. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut. 2017;66:541–53.
5. Claria J, Stauber R, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology. 2016; 64:1249-64.
6. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute on chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. Gut. 2018; 67:1870-80.

7. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. N Engl J Med. 2020;382:2137-45.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426–37.
9. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. Gastroenterology. 2019;157:149-62.
10. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. J Hepatol. 2021;75:S14–S26.
11. López-Sánchez GN, Dóminguez-Pérez M, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure. Clinical and Molecular Hepatology. 2020;26:7-15.
12. Elkington PT, O'Kane CM, Friedland JS. The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. Clin. Exp. Immunol. 2005;142:12–20.
13. Wen Y, Lambrecht J, Ju C, Tacke, F. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. Cell Mol Immunol. 2021;18:45–56.
14. Lei L, Bruneau A, El Mourabit H, Guégan J, Folseraas T, Lemoinne S, et al. Portal fibroblasts with mesenchymal stem cell features form a reservoir of proliferative myofibroblasts in liver fibrosis. Hepatology. 2022;76:1360–75.
15. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest. 2007;117:539–48.
16. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. N Engl J Med. 1993;328:1828–35.
17. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernàndez G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. Sci Rep. 2016;6:323-41.
18. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. J Hepatol. 2020;73:842–54.
19. Fischer J, Silva TE, Soares E Silva PE, Colombo BS, Silva MC, Wildner LM, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. Cytokine. 2017;91:162–69.
20. López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, Aguilar F, Alcaraz-Quiles J, Caraceni P, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2020;73:817–28.
21. Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. J Hepatol. 2020;72:688–701.
22. Graupera I, Isus L, Coll M, Pose E, Díaz A, Vallverdú J, et al. Molecular characterization of chronic liver disease dynamics: From liver fibrosis to acute-on-chronic liver failure. JHEP Reports 2022. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100482.
23. Mederacke I, Filliol A, Affo S, Nair A, Hernandez C, Sun Q, et al. The purinergic P2Y14 receptor links hepatocyte death to hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in the liver. Sci. Transl Med. 2022;14, eabe5795.
24. Kao YH, Jawan B, Goto S, Hung C-T, Lin Y-C, Nakano T et al. High-mobility group box 1 protein activates hepatic stellate cells in vitro. Transpl Proc. 2008;40:2704–05.
25. An P, Wei L-L, Zhao, Sverdlov DY, Vaid KV, Miyamoto M, et al. Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis. Nat Commun. 2020;11, 2362.
26. Knorr J, Wree, A, Tacke F, Feldstein AE. The NLRP3 inflammasome in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2020;40:298–306.
27. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. Nature reviews gastroenterology & hepatology. 2023. https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x.
28. Tacke F, Puengel T, Loomba R, Friedman SL. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. J. Hepatol. 2023.https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.038.
29. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut–liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications. Cell Metab. 2022;34:1700–18.
30. Krenkel O, Puengel T, Govaere O, Abdallah AT, Mossanen JC, Kohlheppet M, et al. Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. Hepatology. 2018;67:1270–83.
31. Heinrichs D, Berres M-L, Nellen A, Fischer P, Scholten D, Trautweinet C, et al. The chemokine CCL3 promotes experimental liver fibrosis in mice. PLoS ONE 8. 2013; e66106.
32. Duan Y, Chu H, Brandl K, Jiang L, Zeng S, Meshginet N, et al. CRIg on liver macrophages clears pathobionts and protects against alcoholic liver disease. Nat. Commun. 2021;12:7172.
33. Heymann F, Berres M-L, Nellen A, Fischer P, Scholten D, Trautweinet C, et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. Hepatology. 2015;62:279–91.
34. Krenkel O, Hundertmark J, Abdallah AT, Kohlhepp M, Puengel T, Rothet T, et al. Myeloid cells in liver and bone marrow acquire a functionally distinct inflammatory phenotype during obesity-related steatohepatitis. Gut. 2020;69:551–63.
35. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol. 2014;14:181–94.
36. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. Nat Rev Immunol. 2017;17:306–21.
37. Bonnardel J, T'Jonck W, Gaublomme D, Browaeys R, Scott CL, Martenset L, et al. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the Kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. Immunity. 2019;51:638–54.e9.
38. Moles A, Murphy L, Wilson CL, Chakraborty JB, Fox C, Parket EJ, et al. A TLR2/S100A9/CXCL-2 signaling network is necessary for neutrophil recruitment in acute and chronic liver injury in the mouse. J Hepatol. 2014;60:782–91.
39. Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:81–92.
40. Thapa M, Chinnadurai R, Velazquez VM, Tedesco D, Elrod E, Han JH, et al. Liver fibrosis occurs through dysregulation of MyD88-dependent innate B-cell activity. Hepatology. 2015;61:2067–79.
41. Gieseck RL III, Ramalingam TR, Hart KM, Vannella KM, Cantu DA, Lu W-Y, et al. Interleukin-13 activates distinct cellular pathways leading to ductular reaction, steatosis, and fibrosis. Immunity. 2016;45;145–58.
42. Wynn TA, Cheever AW, Jankovic D, Poindexter RW, Caspar P, Lewis FA, et al. An IL-12-based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection. Nature. 1995;376:594–96.
43. Fabre T, Flores Molina M, Soucy G, Goulet J-P, Willems B, Villeneuve J-P, et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF-β-dependent liver fibrosis. Sci Immunol. 2018;3,eaar7754.
44. Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik JH, Scholten D, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. Gastroenterology. 2012;143:765–776.e3.
45. Breous E, Somanathan S, Vandenberghe LH, Wilson JM. Hepatic regulatory T cells and Kupffer cells are crucial mediators of systemic T cell tolerance to antigens targeting murine liver. Hepatology. 2009;50:612–21.
46. Dudek M, Pfister D, Donakonda S, Filpe P, Schneider A, Laschingeret M, et al. Auto-aggressive CXCR6+ CD8 T cells cause liver immune pathology in NASH. Nature 2021;592:444–49.
47. Wehr A, Baeck C, Heymann F, Niemietz PM, Hammerich L, Martin C, et al. Chemokine receptor CXCR6-dependent hepatic NK T cell accumulation promotes inflammation and liver fibrosis. J Immunol. 2013;190:5226–36.
48. Rosenthal SB, Liu X, Ganguly S, Dhar D, Pasillas MP, Ricciardelli E, et al. Heterogeneity of HSCs in a mouse model of NASH. Hepatology. 2021;74:667–85.
49. Krenkel O, Hundertmark J, Ritz TP, Weiskirchen R, Tacke F. Single cell RNA sequencing identifies subsets of hepatic stellate cells and myofibroblasts in liver fibrosis. Cells. 2019;8:503.
50. Filliol A, Saito Y, Nair A, Dapito DH, Yu L-X, Ravichandra A, et al. Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis. Nature. 2022;610:356–65.

51. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:397–411.
52. Yu X, Guo R, Ming D, Deng Y, Su M, Lin C, et al. The Transforming Growth Factor β1/Interleukin-31 Pathway Is Upregulated in Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure and Is Associated with Disease Severity and Survival. Clin Vaccine Immunol. 2015;22:484–92.
53. Wong L, Yamasaki G, Johnson RJ, Friedman SL. Induction of beta-platelet-derived growth factor receptor in rat hepatic lipocytes during cellular activation in vivo and in culture. J Clin Invest. 1994;94:1563–69.
54. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. J Hepatol. 2016;65:57–65.
55. Guldiken N, Usachov V, Levada K, Trautwein C, Ziol M, Nahon P, et al. Keratins 8 and 18 are type II acute-phase responsive genes overexpressed in human liver disease. Liver Int. 2015;35:1203–12.
56. Macdonald S, Andreola F, Bachtiger P, Amoros A, Pavesi M, Mookerjee R, et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. Hepatology. 2018;67:989–1002.
57. Zhao W, Lei M, Li J, Zhang H, Zhang H, Han Y, et al. Yes-associated protein inhibition ameliorates liver fibrosis and acute and chronic liver failure by decreasing ferroptosis and necroptosis. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15075.

Estrategias Terapéuticas para la Fibrosis Hepática

Autores:
Massimo Pinzani, MD., PhD., FRCP., FAASLD., MAE.*, Giuseppe Mazza, PhD.**

*Profesor Emérito de Medicina, University College London, Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, London, UK. Ocupó la Cátedra Sheila Sherlock de Hepatología de la UCL de 2012 a 2023. Actualmente, es el Director Científico de UPMC-ISMETT, en Palermo, Italia. Es cofundador y asesor científico de Engitix Therapeutics Ltd., London, UK.

**Graduado de la UCL y actualmente profesor asociado honorario en la División de Medicina de la UCL. Es cofundador y director ejecutivo de Engitix Therapeutics Ltd., London, UK.

Fibrosis hepática en enfermedades hepáticas crónicas: ¿una fibrosis o muchas?

Implicaciones para las estrategias terapéuticas

La fibrosis tisular es el resultado del proceso no fisiológico de fibrogénesis que conduce a la generación de una cicatriz después de un proceso dinámico en respuesta a una lesión crónica caracterizada por la acumulación continua de matriz extracelular fibrilar (MEC) asociada con degradación y remodelación insuficientes de la matriz. Desde una perspectiva evolutiva, la fibrogénesis es una respuesta lógica al daño tisular crónico, al encapsular la lesión y mantener la continuidad e integridad del tejido durante un período prolongado de tiempo, pero que en última instancia conduce a un deterioro de la función del órgano. La progresión de enfermedades crónicas en órganos parenquimatosos como el hígado, riñones, corazón y pulmones se asocia con la fibrosis, y el proceso fibrótico juega un papel principal en el deterioro de los órganos. La fibrosis también desempeña un papel importante en la piel (desde cicatrices hipertróficas hasta esclerodermia), en la enfermedad inflamatoria intestinal (provoca estenosis fibroestenótica), en las articulaciones (artritis reumatoide pero también reemplazos articulares) y en la médula ósea (síndromes mielodisplásicos). Debido al enorme impacto en la salud pública en términos de morbilidad, mortalidad o incluso simplemente calidad de vida, la búsqueda de agentes farmacológicos capaces de reducir la acumulación de cicatrices y/o facilitar su degradación y remodelación ha sido, es y será una de las los santos griales de la medicina al menos durante unos años más.

Es importante enfatizar que, en términos clínicos generales, la fibrosis tisular moderada generalmente no se asocia con signos clínicos significativos o disminución de la función de los órganos y, a menudo, se realiza un diagnóstico cuando el trastorno fibrogénico ha alcanzado una etapa avanzada de evolución. Esto conlleva enormes y crecientes costes sociales y sanitarios. Por este motivo, en la actualidad se presta especial atención al desarrollo de metodologías para el cribado de grandes poblaciones y para la derivación adecuada a una atención especializada. En este sentido, las últimas dos

décadas han sido testigos de un gran esfuerzo en el desarrollo de métodos diagnósticos y pronóstico simples, en el lugar de atención, para una rápida asignación del estadio de la enfermedad y de estrategias terapéuticas destinadas a revertir o al menos detener la progresión fibrótica de la enfermedad.

La epidemiología de la fibrosis hepática ha evolucionado de manera progresiva durante las últimas tres décadas y actualmente es consecuencia de tres condiciones principales que resultan en daño hepático crónico[1-5] que incluyen: i) infección crónica por virus hepatotrópicos (principalmente virus de la hepatitis B y C, o VHB y VHC); ii) daño tóxico crónico, principalmente por consumo excesivo de alcohol; iii) lesión relacionada con el metabolismo, con disfunción metabólica asociada a enfermedad hepática esteatósica (MASLD) y su forma progresiva de esteatohepatitis no alcohólica (MASH).[6] MASLD/MASH está emergiendo rápidamente como la principal causa mundial de enfermedad hepática crónica (EHC), también como consecuencia de la introducción y el notable éxito de los agentes antivirales directos en el tratamiento de la hepatitis viral crónica, particularmente la infección por VHC.[7-9] Otras causas menos comunes incluyen enfermedades autoinmunes hepáticas que involucran, como dianas celulares primarias, hepatocitos en la hepatitis autoinmune (HAI) o colangiocitos en la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP),[10] así como un número limitado de colangiopatías crónicas[11] y enfermedades hereditarias como la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α1-antitripsina.[1,2]

Las múltiples causas etiológicas de las enfermedades fibrogénicas crónicas subrayan diferentes vías morfológicas y mecanícisticas que conducen a una cicatrización progresiva del tejido y, en última instancia, a la cirrosis.[12,13] Por lo tanto, la hepatitis viral crónica se asocia con hepatitis de interfaz y fibrosis en puentes de la vena porta-central, mientras que la fibrosis alcohólica y MASH se caracterizan por fibrosis perisinusoidal o pericelular que muestra el llamado patrón de malla de gallinero. En la cirrosis biliar, la proliferación de miofibroblastos portales y de los conductos biliares da como resultado la formación de septos fibróticos portal-portal. Estos diferentes patrones de evolución fibrogénica están relacionados con 1) la localización topográfica del daño tisular, 2) la concentración relativa de factores profibrogénicos, y 3) los mecanismos profibrogénicos prevalentes. Además, estos diferentes patrones pueden indicar la participación de diversos efectores celulares de la fibrogénesis, o al menos distintos subtipos de células fibrogénicas.[14] Los diferentes patrones zonales de fibrosis y las etiologías relativas también son cruciales para dictar la tasa de progresión de la enfermedad hepática, el inicio y la progresión de la hipertensión portal y la reversibilidad de la fibrosis después de la eliminación de la causa del daño hepático crónico. En conjunto, estas observaciones sugieren que la fibrosis y la cirrosis resultantes de diferentes etiologías se caracterizan por un curso clínico distinto, requieren ajustes en el manejo clínico y se presentan con dianas farmacológicas específicas de la enfermedad para desarrollar agentes farmacológicos capaces de detener y posiblemente revertir la evolución de la enfermedad.

Dianas terapéuticas en enfermedades hepáticas fibrogénicas crónicas

Los últimos 30 años han sido testigos de una extensa actividad para la identificación de dianas terapéuticas para tratar la fibrosis hepática y la posibilidad de desarrollar agentes farmacológicos adecuados. Este esfuerzo se ha desarrollado en paralelo con avances significativos en la comprensión de las causas etiológicas que conducen al daño hepático crónico y con la identificación de los mecanismos celulares y moleculares responsables del desarrollo y la progresión de la fibrosis del tejido hepático.

La eliminación de las causas primarias del daño hepatocelular crónico representa el tratamiento principal y hasta ahora el más eficaz para prevenir la progresión de la fibrosis hepática y asegurar su reversión. Un ejemplo evidente de este concepto está representado por el sorprendente éxito obtenido con la introducción de agentes antivirales eficaces para tratar las infecciones crónicas por VHB y VHC, que se han basado en conocimientos moleculares sobre la infección celular y la replicación viral. Estas estrategias han sido fructíferas para bloquear la lesión hepática y, por tanto, la progresión de la fibrosis, e incluso revertir la fibrosis avanzada.[15,16] Otra intervención crucial es la promoción de la abstinencia de alcohol en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alco-

hol (ALD), ya que la abstinencia mejora el pronóstico en todas las etapas de la hipertensión portal en esta afección.[17] De manera similar, la pérdida de peso lograda mediante cambios en el estilo de vida o intervención bariátrica que conduzca a la normalización metabólica en MASLD, venesección para hemocromatosis y agentes quelantes de cobre o zinc en la enfermedad de Wilson se han establecido como medios para estabilizar y posiblemente incluso revertir la progresión de la enfermedad.[18-20]

De todas formas, aunque se han logrado avances importantes en la identificación y focalización de las causas del daño hepático crónico, todavía no existe un abordaje adecuado que ataque directamente el proceso fibrogénico. Como se ampliará en este capítulo, esto se debe fundamentalmente a la alta complejidad del proceso fibrogénico y a la dificultad de abordar los mecanismos moleculares con la precisión necesaria. De hecho, aunque se ha demostrado actividad antifibrótica para muchos compuestos *in vitro* y en modelos animales, ninguno ha sido completamente validado en la clínica ni comercializado como terapia para la fibrosis. Además, es probable que se necesiten terapias combinadas que afecten a dos o más dianas o vías patógenas clave.[21] Esto es particularmente cierto para el tratamiento de MASLD/MASH, que actualmente representa un foco importante en hepatología y donde existe el esfuerzo más intenso para el desarrollo de agentes terapéuticos por parte de las grandes industrias farmacéuticas y biotecnológicas. Por este motivo, la mayor parte de este capítulo estará dedicada a ilustrar los avances más relevantes en esta área de la hepatología.

De traducción a aplicaciones clínicas y obstáculos relativos

La progresión de los trastornos fibrogénicos crónicos del hígado se caracteriza por alteraciones topográficas y bioquímicas progresivas de la estructura de la MEC hepática, que representan las principales barreras para la administración de fármacos a las células diana. De hecho, independientemente de la etiología, en las etapas avanzadas de la EHC, el tejido cicatricial se caracteriza por una extensa reticulación de colágeno, abundancia de elastina, MEC acelular densa y disminución de la expresión y/o actividad de metaloproteinasas específicas.[22,23] En estas condiciones, los cambios bioquímicos de la MEC y la desconexión vascular de grandes áreas del tejido fibrótico constituyen una barrera física importante y casi impenetrable y definitivamente deben considerarse cuando el criterio de valoración de un tratamiento propuesto es la reducción de la fibrosis en un hígado cirrótico, independientemente de la diana celular o molecular del fármaco en evaluación. Otra consideración clave al abordar la reversibilidad de la fibrosis y la cirrosis en la EHC humana, a diferencia de los modelos animales de fibrosis hepática, es la activación a largo plazo de las HSCs y su hiperplasia dentro del tejido fibrótico del hígado. En este sentido, las EHC humanas se caracterizan por una resistencia progresiva y notable a la apoptosis de las HSCs, como lo demuestran estudios que comparan las HSCs humanas recién aisladas con las activadas y muestras de tejido humano. Como consecuencia, en la fibrogénesis establecida a largo plazo en la EHC humana existe una masa crítica de células profibrogénicas refractarias a la apoptosis y reversión a un estado inactivo.[24] Además de estas consideraciones, un punto clave sigue siendo el tipo de mecanismo profibrogénico al que pretendemos apuntar con dos posibles escenarios a considerar. El primero es el enfoque clásico dirigido a una única citocina que se ha demostrado que desempeña un papel proinflamatorio y/o profibrogénico clave. En este caso, el objetivo (es decir, la propia citoquina o sus receptores) se valida en un modelo animal knock-out específico donde el efecto es casi inevitablemente un efecto de "todo o nada". Sin embargo, más de veinte años de experiencia experimental han sugerido que en el contexto de la EHC humana, que se desarrolla en décadas en lugar de semanas, la citocina diana es parte de una red pleiotrópica de mediadores que en última instancia diluirán o anularán los efectos de su bloqueo. De hecho, la forma en que la investigación ha concebido clásicamente el descubrimiento y la validación de posibles dianas farmacológicas, p. ej., estudios de cultivos celulares y estudios realizados en modelos animales experimentales, representa una barrera metodológica inherente para el desarrollo de estrategias antifibrogénicas eficaces. En consecuencia, la mayoría de los fracasos de los supuestos agentes antifibróticos observados en el tratamiento de enfermedades humanas están relacionados con la gran insuficiencia de las plataformas preclínicas. De hecho, los mecanismos moleculares de la fibrogénesis hepática se han investigado en gran medida en cultivos celulares de

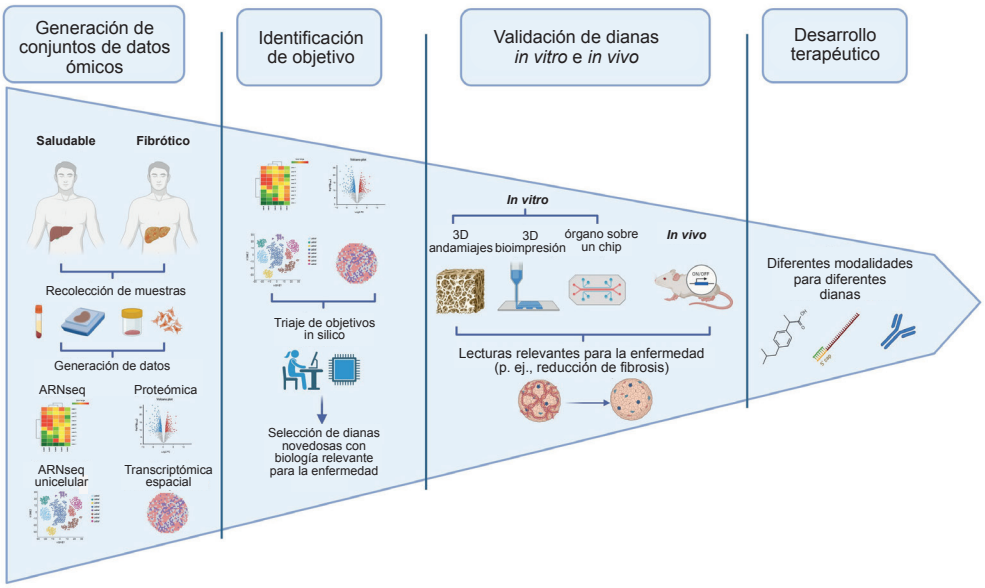


FIGURA 1. De la identificación de dianas al desarrollo de nuevas terapias.

El proceso de identificación de dianas "centradas en el ser humano" comienza con la recolección de muestras biológicas humanas de pacientes y controles. Las muestras se pueden obtener como suero, FFPE, biopsias congeladas y células aisladas y esas muestras se pueden procesar en consecuencia. El siguiente paso es la generación de datos y se puede aplicar un enfoque ómico múltiple, incluido ARNseq, scARNseq, proteómico y transcriptómico espacial. La gran cantidad de datos se procesa utilizando una herramienta computacional para priorizar dianas potenciales para los estudios de validación. Esto último puede realizarse mediante modelos ***in vitro*** y/o ***in vivo*** con el objetivo de demostrar un papel funcional de las dianas seleccionadas en la reducción de la deposición de MEC y la fibrosis tisular. El paso final en el proceso de descubrimiento de dianas es el desarrollo de la terapia adecuada para modular la expresión diana mediante diferentes enfoques que incluyen, entre otros, moléculas pequeñas, productos biológicos y ARNm/ARNip.

HSCs (a menudo líneas celulares murinas y a menudo inmortalizadas en lugar de células primarias humanas) de acuerdo con un enfoque "centrado en las células" en el que las funciones celulares se analizan en el contexto artificial de un cultivo celular en monocapa 2D en platos de plástico. Ahora es bastante evidente que este enfoque no permite tener en cuenta la relación clave entre la propia célula fibrogénica y el microambiente del tejido enfermo circundante y, en particular, su estructura bioquímica y rigidez de la matriz extracelular 3D, y que se necesita emplear una metodología más moderna y articulada como se detalla en la siguiente sección de este capítulo.[25,26]

Otro concepto emergente es que, para lograr un impacto terapéutico significativo y sostenible, se necesitarán terapias combinadas que aborden dos o más actores y/o vías celulares o moleculares clave y muy probablemente representen un escenario futuro. Sin embargo, en la fase actual de desarrollo de agentes únicos y regulación de ensayos clínicos, las pruebas de seguridad y eficacia de un solo agente, incluso con un diseño de estudio óptimo basado en histología, requieren un número muy grande de pacientes, durarán muchos años, tienen un costo enorme y conlleva un riesgo significativo de fracaso del ensayo. Además, se requeriría otra ronda de validación clínica para la combinación de dos agentes con eficacia y seguridad probadas, en un momento coyuntural en el que la industria favorece claramente el desarrollo y la comercialización de una monoterapia con eficacia limitada, pero probada antes que invertir un enorme esfuerzo adicional en la validación de una terapia combinada prometedora, especialmente cuando el segundo fármaco es propiedad de otra empresa.

Descubrimiento de dianas farmacológicas y evaluación de la eficacia del fármaco en modelos *in vitro e in vivo*

El desarrollo de nuevas terapias (**FIGURA 1**) es un proceso arriesgado, lento y costoso que se ve afectado por i) la posibilidad de desconvolucionar

la complejidad de la enfermedad para identificar una diana terapéutica potencial ("identificación de la diana"), ii) la capacidad de modular la expresión diana con diferentes modalidades ("desarrollo de fármacos") y iii) la selección de la población de pacientes relevante que podría beneficiarse del agente terapéutico modificador de la enfermedad ("ensayos clínicos").

El primer paso en este esfuerzo es la identificación de una diana que no solo esté asociada con la enfermedad ("culpabilidad por asociación"), sino que esté impulsando funcionalmente la progresión de la enfermedad ("causalidad por asociación").[27] Este es el paso más crucial en una campaña moderna de descubrimiento de fármacos. De hecho, una de las principales razones del fracaso de los ensayos clínicos se debe a la falta de eficacia, por lo que la tasa media de fracaso en los ensayos clínicos entre 2009 y 2018 alcanzó 84.6%.[28] Una de las razones principales de esta pobre cifra es la identificación de las dianas terapéuticas correctas que, si se combinan con la selección adecuada de los pacientes, probablemente aumentarán la eficacia en los entornos clínicos.

Una diana en el proceso de descubrimiento de fármacos puede ser de amplio espectro de partículas, como entidades moleculares (genes/proteínas/miARN), biomarcadores de enfermedades, vías biológicas y "nodos" cruciales en una red reguladora, siempre que sea relevante para una enfermedad específica y su progresión.[29]

La posibilidad de modificar la progresión de la enfermedad depende en gran medida de la comprensión de los impulsores y agentes causantes de la misma. Por ejemplo, en los trastornos hereditarios mendelianos, la causa de la enfermedad es una mutación de un determinado gen, donde el gen mutado se convierte en la diana de futuros descubrimientos de fármacos. Un ejemplo es la hemofilia,[30] que es causada por mutaciones en los genes FVIII y FIX que limitan la producción de factores de coagulación sanguínea. Las terapias efectivas disponibles tienen como objetivo reemplazar este único factor mediante el uso de diferentes modalidades terapéuticas, como proteínas recombinantes o terapia génica.[31] Las enfermedades crónicas se caracterizan por múltiples factores de progresión de la enfermedad y esos factores cambian durante las diferentes etapas de la enfermedad. Por lo tanto, las múltiples variables involucradas en la progresión de la enfermedad crónica plantean más desafíos en la identificación de la diana terapéutica que los trastornos hereditarios o de agente único.

En ese sentido, la tarea más crucial en el descubrimiento de dianas no es solo identificar, priorizar y seleccionar dianas confiables "farmacológicas" sino también comprender las interacciones celulares que subyacen a los fenotipos de las enfermedades, proporcionar modelos predictivos y construir redes biológicas para enfermedades humanas.[32] Esto requiere: i) amplia recopilación y filtrado de multitud de datos e información heterogénea disponible y ii) modelos predictivos y traducibles *in vitro* e *in vivo* para validar funcionalmente el papel causal de la diana identificada en la modulación de la progresión de la enfermedad.

Estamos abrazando una era ómica sin precedentes con explosión de datos e información biológica. PubMed, la base de datos de literatura biomédica más popular, contiene en la actualidad más de 36 millones de abstracts bibliográficos, y el número de bases de datos que almacenan información de química, genómica, proteómica y metabolismo está creciendo rápidamente, se estima que su tamaño se duplica cada dos años. Esta gran cantidad de datos e información de biológicos presenta inmensas y nuevas oportunidades para el descubrimiento de dianas en apoyo al proyecto de descubrimiento de fármacos.[33] Al ritmo del crecimiento de las bases de datos biológicas, el florecimiento de la bioinformática, especialmente los enfoques de minería de datos, para extraer o filtrar dianas valiosas combinando ideas biológicas con herramientas informáticas o métodos estadísticos, ha cambiado la forma en que se realiza el descubrimiento de dianas. La calidad de los datos sigue siendo una cuestión clave a la hora de aplicar modelos informáticos avanzados e inteligencia artificial para decodificar la biología humana. Otro nodo central a abordar es validar los datos generados *in silico* con experimentos utilizando modelos fisiológicos *in vitro*, así como modelos traducibles *in vivo*.

Aunque las aplicaciones de la ciencia de datos en biología han brindado enormes oportunidades para decodificar la biología humana, la validación funcional de dianas todavía depende de experimentos en húmedo mediante el uso de modelos *in vitro* y/o *in vivo*. Durante las últimas décadas, científicos tanto del mundo académico como de la industria han invertido mucho en el desarrollo

de nuevas plataformas traducibles *in vitro* y ex-vivo para estudiar y modular ciertas vías en la fibrosis.[34]

Un modelo *in vitro* traducible ideal debería imitar completamente la inducción de la enfermedad y la progresión de la patología humana. Al día de hoy, ningún modelo captura completamente la fisiopatología de la fibrosis hepática que ha durado décadas, pero esos modelos pueden al menos centrarse en abordar mecanismos relevantes para la enfermedad, como el depósito y la remodelación de la MEC. Los criterios y componentes que se deben considerar al establecer dichos modelos in vitro son: i) tipos de células (es decir, miofibroblastos, macrófagos, organoides), ii) material de soporte (es decir, MEC humana específica de tejido y enfermedad, hidrogeles de origen animal), iii) formato de cultivo (es decir, 3D, bioimpresión, laboratorio en un chip). Múltiples revisiones han detallado ampliamente esos criterios y aplicaciones en el modelado hepático.[35] Nuestro laboratorio ha centrado la última década de investigación en desvincular la biología y la composición de la MEC humana, manejando la progresión de la enfermedad.[36-38] La mayoría de los modelos *in vitro* parten del tipo de célula de interés y, de allí, comenzamos el proceso de desarrollo de la enfermedad específica humana MEC (dsh-MEC) a través de la descelularización de las muestras de los pacientes y después usamos el andamio resultante como soporte para el cultivo celular 3D. El dsh-MEC se puede emplear en múltiples formatos para examinar diferentes características fisiopatológicas, como un andamio intacto para evaluar los patrones de migración celular en MEC sanas y enfermas, MEC solubilizada puede mezclarse con materiales de soporte para modular las propiedades de viscoelasticidad para bioimpresión o suspensión en 3D en dispositivos de microfluidos.

La adopción de esos modelos in vitro avanzados por parte de las empresas farmacéuticas para desarrollar y probar nuevos medicamentos también ha recibido el apoyo de organismos reguladores europeos y estadounidenses. En 2021, la European Medicines Agency (EMA) implementó medidas para fomentar y acelerar el desarrollo y la adopción de métodos no animales en las pruebas y aprobación de nuevos medicamentos para humanos.

En esa línea, el Congreso de USA, presentó la Ley de Modernización 2.0 (*Modernization Act 2.0*) de la FDA, para su adopción en 2022, causando revuelo a nivel mundial al no requerir más pruebas en animales para el desarrollo de medicamentos. Este es un gran paso adelante, considerado como un triunfo por los defensores de los métodos alternativos en animales, tras años de negociación, petición y batalla proactiva con la FDA para utilizar alternativas científicamente satisfactorias. Marca el comienzo de la transición hacia un proceso de pruebas de toxicidad moderno y sin animales.

Al relajar los requisitos regulatorios para las pruebas con animales en USA, la ley alienta a los científicos a hacer un mayor uso de metodologías innovadoras y de vanguardia en sus estrategias de desarrollo de fármacos.[39]

Sin embargo, si bien los avances tecnológicos en este campo han sido notables durante los últimos años y también confirmados por el apoyo de los organismos reguladores, aún persiste la necesidad de modelos *in vivo* para abordar la biología más amplia y sistémica para la validación de dianas.

De manera similar, para las tecnologías *in vitro*, se emplean modelos murinos para recapitular, comprender y apuntar terapéuticamente a los mecanismos de fibrosis y activación de las células estrelladas hepáticas.[40,41] Los modelos más utilizados emplean fibrosis hepática tóxica, biliar y metabólicamente inducida, desencadenada por el tratamiento con tetracloruro de carbono (CCl_4), tioacetamida (TAA), ligadura de conductos biliares (BDL), 3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidrocolidina (DDC) y dietas altas en grasas. Los modelos animales permiten unir los hallazgos *in vitro* con la patología humana, pero todavía presentan varias limitaciones. La más obvia es que no son humanos y existen grandes diferencias entre especies en la reacción inmune, la expresión/regulación genética y las respuestas metabólicas, farmacológicas o tisulares.

Además, el momento y el patrón de fibrosis son diferentes entre animales y humanos. De hecho, la fibrosis biliar progresa lentamente en humanos, mientras que los modelos animales de enfermedades biliares se caracterizan por una progresión rápida y una alta mortalidad en unas pocas semanas.

El patrón de fibrosis varía según el estímulo que induce la fibrosis y en los animales la fibrosis se desarrolla primero en áreas pericentrales con afectación secundaria de las áreas portales, mientras que en los humanos la fibrosis periportal es la característica prominente.

Por lo tanto, los modelos *in vitro* e *in vivo* proporcionan el vínculo para desarrollar enfoques terapéuticos entre una idea científica para modular cierto aspecto de la fibrosis hepática y el ensayo en pacientes. No existe una solución única para todos, y la adopción de esos modelos debe adaptarse a las preguntas específicas que los investigadores pretenden abordar para identificar, confirmar y validar nuevos objetivos terapéuticos en fibrosis.

Panorama actual de la estrategia farmacológica para prevenir y tratar la fibrosis hepática

Los avances más recientes en el tratamiento de la fibrosis hepática reflejan lo que se introdujo al principio de este capítulo, es decir, la diversidad del proceso fibrogénico en diferentes EHC y la necesidad de abordar diferentes dianas en la cascada de mecanismos responsables del daño parenquimatoso crónico, inflamación crónica y fibrogénesis. De hecho, en ausencia de un tratamiento específico capaz de atacar directamente la acumulación progresiva de tejido cicatricial y/o implementar su degradación, las opciones disponibles conducen a diferentes escenarios de tratamiento dependiendo del tipo de EHC y las dos áreas con resultados más relevantes son representados por MASLD/MASH y colangitis biliar primaria (CBP) (**TABLA 1**).

MASLD/MASH

Como se anticipó en la parte introductoria de este capítulo, el panorama de estrategias farmacológicas más recientes y actuales para detener o reducir la progresión fibrótica de la EHC gira en torno al tratamiento de MASLD/MASH. De hecho, una vez que se ha logrado el diagnóstico de MASH, el tratamiento debe dirigirse a mejorar los resultados clínicos, es decir, disminuir la mortalidad relacionada con el hígado, reducir la progresión a cirrosis y la aparición de HCC. En la última década, se ha examinado una gran cantidad de agentes farmacológicos para el tratamiento de MASLD/MASH, aunque ninguno está específicamente autorizado para el tratamiento de esta afección por el momento. Por otro lado, la cascada de mecanismos responsables del daño metabólico y la activación de vías inflamatorias y fibrogénicas se ha expandido enormemente durante la última década y la introducción de enfoques farmacológicos dirigidos a vías moleculares clave de MASH se ha vuelto cada vez más realista.[42]

De hecho, recientemente se han publicado los resultados de los ensayos positivos del ácido obeticólico agonista FXR, o el tiromimético resmetirom.[43,44] Por otra parte, se han propuesto combinaciones de agentes dirigidos a diferentes vías y los primeros resultados de estos estudios ya están disponibles.

Siguiendo un enfoque lógico y pragmático, el primer paso en el tratamiento farmacológico de MASH es apuntar a la lesión metabólica hepatocelular y el estrés que conducen a la activación de cascadas inflamatorias. Muchos de los agentes farmacológicos propuestos actualmente en ensayos clínicos están dirigidos al tratamiento de afecciones metabólicas como diabetes tipo 2, dislipidemia u obesidad. Entre los compuestos que apuntan a vías metabólicas clave en el hígado, vale la pena mencionar aquellos que afectan la lipogénesis (p. ej., aramcol, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa o ácido graso sintasa), la disponibilidad de energía [p. ej., péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) receptor y/o agonistas de glucagón] o manipulación de lípidos (p. ej., β-oxidación de ácidos grasos vía receptores nucleares, como los THR miméticos, p. ej., resmetirom).[45] Además, los efectos metabólicos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga se pueden maximizar mediante la administración de ácidos grasos modificados estructuralmente, como el icosabutato, que se caracterizan por mayor resistencia a los procesos peroxidativos, en comparación con los ácidos grasos omega-3 de cadena larga.[46]

El siguiente paso es resolver/atenuar la disfunción metabólica del microambiente celular hepático, incluidas las células parenquimatosas y no parenquimatosas. La función de las células hepáticas, con especial referencia a la homeostasis de la glucosa, grasas y colesterol, está regulada por varios receptores nucleares (factores de transcripción controlados por ligandos) activados por una variedad de ligandos que incluyen hormonas, lípidos y ácidos biliares.[47] Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), los receptores hepáticos X (LXR), FXR y THR (particularmente THR-β) son los más ampliamente explotados para el tratamiento de MASH.[48,49] Entre los agonistas de PPAR, lanifibranor es el primer ago-

TABLA 1. Fibrosis hepática: panorama actual de ensayos clínicos que incluyen fibrosis hepática como criterio de valoración.

Nombre	Empresa	Acción	Indicación clínica	Ensayo y etapa de fibrosis	Fase
METABÓLICO					
Efruxifermin (FGF21)	Akero	FGF de acción prolongada subclase análoga	MASH	HARMONY F2-F3	II
Pegozafermin (FGF21)	89Bio	FGF de acción prolongada subclase análoga	MASH	SYMMETRY F4	II
Aldafermin (FGF19)	NGM	FGF de acción prolongada subclase análoga	MASH	ENLIVEN F2-F3 ALPINE4 F4	II
Semaglutide	Novo Nordisk	Agonista GLP1	MASH	ESSENCE F2-F3	III
Rosmetirom	Madrigal	Agonista THRb	MASH	MAESTRO-NASH F1-F3 MAESTRO-NASH OUTCOMES F4	III
PXL065	Poxel SA	Estereoisómero de pioglitazona no activo -PPAR-g	MASH	NCT043211343 F1-F3	II
Lanifibranor	Inventiva	Agonista PPAR a/d/g	MASH	NATIV3 F2-F3	III
Ácido obeticólico	Intercept	Agonista FXR	MASH	REGENERATE F2-F3 REVERSE F4	III
Aramchol	Galmed	Inhibición parcial de SCD/ inducción de PPARg	MASH	ARMOR F1-F3	III
Denifanstat	Sagimet	Primer inhibidor de ácido graso sintasa de su clase	MASH	FASCINATE-2 F2-F3	II
Saroglitazar	Zydus Therapeutics	Agonista PPAR a/g	MASH	NCT05011305 F2-F3	II
Empaglifozina	University of Hong Kong	Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)	MASH	NCT05147090 Fibrosis avanzada por MRE	Intervencional
ANTI-INFLAMATORIO/ANTI-FIBRÓTICO					
Rencofilstat	Hepton	Inhibidor cyclophilin	MASH	AMBITION F2-F3	II
Belapectin	Galectin Therapeutics	Inhibidor galectin 3	MASH	NAVIGATE F4	III
Bexotegrast (PLN-74809)	Pliant Therapeutics	Inhiboidor dual selectivo de integrinas αvβ6 y αvβ1	PSC	INTEGRIS-PSC	II
Setanaxib	Calliditas Therapeutics	Inhibidor selectivo de NADPH oxidasa 1/4, primero en su clase	PBC	NCT03226067	II
AZD2693	Astra Zeneca	Terapia antisentido basado sobre el gen PNPLA3	MASH	FORTUNA F2-F3 portador del alelo de riesgo PNPLA3rs738409 148M	II
CM-101	Chemomab Therapeutics	Anticuerpo dirigido a la proteína soluble CCL24	PSC	SPRING	II

nista pan-PPAR (p. ej., dirigido a los tres isotipos de PPAR) desarrollado más recientemente como agente potencial para tratar MASH. En estudios preclínicos, se descubrió que lanifibranor reduce la esteatosis hepática, la inflamación y el agrandamiento de los hepatocitos en diferentes modelos MASH de ratón. También se observó una disminución en la respuesta fibrótica en el modelo de ratón alimentado con dieta MCD y fibrosis inducida por CCl_4 en ratones.[50] Estos efectos positivos también se demostraron en un ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en

pacientes con MASH no cirrótico caracterizado por alta actividad inflamatoria.[51]

Una estrategia adicional propuesta para reducir los antecedentes de disfunción metabólica que afecta al hígado en MASLD se refiere a las modulaciones de mediadores extrahepáticos, por ejemplo, del intestino, tejido adiposo o sistema endocrino. En esta línea, se ha propuesto interferir con las señales derivadas del intestino como método para reducir las respuestas inflamatorias en el hígado mediante modulación del llamado "eje intestino-hígado". En consecuencia, revertir la disbiosis intestinal en MASLD utilizando pre/pro/antibióticos o trasplante de microbiota fecal mejoraría la integridad de la función de barrera intestinal y reduciría las señales inflamatorias al hígado. Aunque esta posibilidad está respaldada por una gran cantidad de datos preclínicos, aún falta evidencia sustancial de ensayos clínicos.[52] Por otro lado, el intestino produce mediadores "antiinflamatorios" con efectos beneficiosos sobre el hígado, incluidas hormonas como GLP-1 y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-19. Estas hormonas actúan de manera indirecta sobre el hígado reduciendo el suministro de energía y/o mejorando el metabolismo de los hepatocitos, ya se utilizan clínicamente para enfermedades metabólicas [p. ej., agonistas del receptor GLP-1, como semaglutida o liraglutida, GLP-1/GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa) agonistas duales, como tirzepatida] o en desarrollo clínico avanzado (p. ej., agonistas duales de GLP-1/glucagón, como cotadutida, o el mimético de FGF-19 aldafermina).[53]

Un punto central en el tratamiento farmacológico de MASH gira en torno a la identificación de estrategias dirigidas a modular el proceso inflamatorio tisular típico de la enfermedad y que conduce a la fibrogénesis. Sin embargo, apuntar a la respuesta inflamatoria en MASH no es un proceso sencillo debido a la compleja fisiopatología de la inflamación que se caracteriza por funciones distintas de las células inmunes con una dificultad inherente para diferenciar entre los mecanismos de inflamación que promueven y resuelven la enfermedad. Independientemente, las estrategias farmacológicas actuales dirigidas al inicio y mantenimiento de la inflamación en MASLD/MASH se pueden resumir en dos direcciones principales: a) inhibición del reconocimiento primario de la lesión y la posterior activación de las cascadas inflamatorias, y b) apuntar al reclutamiento de células inmunes inflamatorias y/o modular la compleja diafonía de las células inmunitarias. Los esfuerzos actuales están dirigidos a la posibilidad de interferir con los receptores tipo peaje (TLRs), el inflamasoma y la señalización inflamatoria relativa. En este contexto, las principales dianas celulares son las células no parenquimatosas del hígado, como las células endoteliales sinusoidales y las células estrelladas hepáticas (HSCs), y las células inmunes residentes en el hígado (células de Kupffer y poblaciones de linfocitos innatos). Además, dado que el dominio de pirina de la familia NLR que contiene el inflamasoma 3 (NLRP3) es un impulsor central de inflamación y un inductor de la muerte celular inflamatoria ("piroptótica") en MASH, se han propuesto inhibidores farmacológicos de la activación de NLRP3, pero aún se encuentran en etapas tempranas de desarrollo.[54]

Otro enfoque consiste en bloquear la liberación de quimiocinas por parte de los hepatocitos dañados y las células no parenquimatosas activadas e interferir con la función del receptor de quimiocinas para interferir con el reclutamiento de células inmunitarias. El mejor ejemplo de esta estrategia ha sido el uso del inhibidor dual CCR2/CCR5 cenicriviroc para atacar a la quimiocina CCL2 y su receptor CCR2 en MASH.[55] Sin embargo, a pesar de los prometedores resultados iniciales, cenicriviroc no demostró una eficacia antifibrótica sostenida después de un año de tratamiento en un ensayo clínico de fase III más amplio que llevó a la interrupción de su desarrollo como monoterapia en MASH. Las estrategias alternativas contra quimiocinas, es decir, el inhibidor de CCR2 propagermanio o una molécula de aptámero de ARN que inhibe CCL2 (NOX-E36)[56] no se han verificado en modelos preclínicos, en pacientes con MASH. En general, el ejemplo de cenicriviroc resalta la improbabilidad de lograr una estrategia exitosa dirigida a una única vía inflamatoria en NASH debido a la redundancia del sistema de quimiocinas, con muchos ligandos y receptores que tienen objetivos superpuestos, combinados con las funciones superpuestas y la adaptabilidad a las señales del entorno de las poblaciones de células inmunes.

Un posible ámbito de intervención, todavía muy prematuro y de lento desarrollo, se refiere a la modulación de la comunicación entre células inmunes dirigida a plaquetas, neutrófilos y linfoci-

tos. En este contexto, los estudios observacionales han demostrado algunos beneficios de los agentes antiplaquetarios en pacientes con MASH generalmente tratados por indicaciones cardiovasculares, mientras que la inhibición farmacológica del anclaje de las plaquetas con hialuronano-CD44 ha demostrado ser una estrategia antiinflamatoria eficaz para atenuar MASH en modelos preclínicos.[57]

Lo que sigue siendo una necesidad terapéutica crucial para todas las EHC es el desarrollo de agentes antifibrogénicos directos eficaces y esto es de muy alta prioridad para MASH, donde la gravedad de la fibrosis hepática es el principal predictor de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado. El desarrollo de agentes capaces de afectar directamente la acción fibrogénica de los principales efectores celulares (p. ej., HSCs) guarda una larga historia, pero aún no tiene resultados consistentes debido a la dificultad de atacar terapéuticamente estas células. En este panorama no muy interesante, se han obtenido resultados prometedores al bloquear la activación de TGF-β dirigiéndose a las integrinas que contienen alfaV en modelos preclínicos de fibrosis MASH.[58] Por otro lado, actualmente se encuentran en ensayos clínicos varios inhibidores de integrinas (principalmente para fibrosis pulmonar), incluido PLN-74809, un inhibidor dual de integrinas avb6/avb1, en pacientes con fibrosis hepática.[59]

Curiosamente, cada vez hay más pruebas de que algunos de los agentes farmacológicos propuestos para tratar la disfunción metabólica típica del síndrome metabólico, actualmente en fase II/III de desarrollo clínico, pueden tener propiedades antifibróticas. Entre los que se dirigen a la lipogénesis de novo, se ha demostrado que los inhibidores de acetil-CoA carboxilasa y ácido graso sintasa suprimen directamente la fibrogénesis. En esta línea, los inhibidores de acetil-CoA carboxilasa firsocostat y clesacostat (PF-05221304) fueron capaces de reducir la activación de HSCs en cultivo celular y la fibrosis hepática en modelos animales, independientemente de sus efectos antiesteatóticos.[60,61] Se obtuvieron observaciones muy similares en cultivos *in vitro* de HSCs con aramchol, un inhibidor de la enzima lipogénica estearoil-CoA desaturasa 1.[62] Finalmente, los inhibidores de la hexocinasa (p. ej., PF-06835919) o los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) como la empaglifozina, La licoglifozina o la dapaglifozina pueden atenuar la activación de las HSCs y la fibrogénesis. Sin embargo, la evidencia clínica sobre los inhibidores de SGLT2 como tratamiento específico para NASH es actualmente limitada.[63]

Más recientemente, se han informado resultados prometedores en la dirección de un efecto antifibrótico en ensayos clínicos de fase II para análogos de la subclase de FGF de acción prolongada, incluido el ya mencionado agonista de FGF19 aldafermin y los agonistas de FGF21 efruxifermin y pegozafermin en pacientes con MASH precirrótico en comparación a placebo.[64-67]

Como se mencionó anteriormente, el escenario actual de desarrollo de fármacos y ensayos clínicos presenta algunas dificultades inherentes a la posibilidad de estrategias de combinación de fármacos para el tratamiento de la fibrosis hepática. En cualquier caso, en razón de los antecedentes fisiopatológicos sistémicos de MASLD, es concebible que el tratamiento de MASH avance hacia una estrategia combinando fármacos que actúan metabólicamente con agentes capaces de reducir el proceso inflamatorio y fibrogénico. Este enfoque necesita mucho trabajo adicional, ya que los ensayos clínicos que utilizan combinaciones han sido decepcionantes a pesar de los datos preclínicos prometedores en modelos de ratón. No obstante, posibles ejemplos de tratamiento combinado incluyen medicamentos para bajar de peso, como los agonistas del receptor GLP1 y los inhibidores SGLT2, con beneficios adicionales en el control de la diabetes y la prevención de enfermedades cardiovasculares. Esperamos que, la nueva nomenclatura de MASLD proporcionará más claridad en la estratificación de los pacientes que se reclutarán en ensayos clínicos y la abundancia de opciones farmacológicas en el horizonte posiblemente permitirán un enfoque más personalizado en el futuro.

Colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP)

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) ha sido el tratamiento de primera línea para la CBP durante más de dos décadas. Se ha demostrado que la terapia general con AUDC mejora la supervivencia sin trasplante de hígado (TH) en todos los pacientes con CBP, independientemente de la gravedad de la enfermedad y de si cumplen o no los criterios aceptados para la definición de respondedor con

AUDC.[68] Por lo tanto, es probable que estas observaciones demuestren que la mejora de los parámetros bioquímicos colestásicos en pacientes con CBP, incluso de entidad modesta, puede generar beneficios a largo plazo, aunque está bastante claro que el AUDC no proporciona efectos definidos inmunomoduladores, antiinflamatorios ni antifibróticos.[69]

En los últimos años, nuevos fármacos candidatos se han sometido o han completado ensayos clínicos de fase II y III en pacientes con CBP que no responden al tratamiento con AUDC. El ácido obeticólico (OCA), que es un derivado químicamente modificado del ácido biliar quenodesoxicólico, representa el fármaco más prometedor y está aprobado en muchos países para esta indicación como tratamiento de segunda línea para pacientes que no toleran o no responden a AUDC después de 12 meses de tratamiento. Su mecanismo se basa en una actividad agonista sobre el receptor farnesoide X (FXR). Debido a su afinidad con FXR, el OCA regula la síntesis y exportación de ácidos biliares, previniendo así la toxicidad hepática por su acumulación tóxica.[70] Además de la regulación de la homeostasis de los ácidos biliares, su mecanismo de acción complejo y multifacético parece incluir efectos antiinflamatorios y antifibróticos, como lo demuestran estudios preclínicos y clínicos, dirigiéndose así a un panel de procesos patológicos implicados en el desarrollo de la CBP.[71,72]

Siguiendo una estrategia similar al OCA, se han propuesto tres compuestos sin la estructura clásica de ácidos biliares, pero capaces de unirse y activar FXR, para tratar a los pacientes con CBP, es decir: tropifexor, cilofexor y EDP-305. Entre estos agentes, tropifexor ha mostrado los efectos más significativos en la reducción de la colestasis, la esteatosis y la fibrosis tisular en modelos animales.[73] Un estudio de fase II investigó la eficacia del tropifexor en pacientes con CBP caracterizados por una respuesta inadecuada al AUDC con resultados prometedores que indican que este agonista de FXR representa un fármaco candidato viable para el tratamiento de la CBP.[74]

Los derivados del ácido fíbrico, también llamados fibratos, son una antigua clase de agentes hipolipemiantes propuestos como tratamiento de segunda línea para la CBP a finales de los años 1990 y recientemente reconsiderados ampliamente debido a su supuesta eficacia en el tratamiento de la colestasis, inflamación y fibrosis. Los diferentes fibratos muestran un patrón peculiar de afinidad hacia las tres isoformas de PPAR, modulando así de manera diferente las vías relacionadas con PPAR. El fenofibrato, al unirse a PPARα, estimula la transcripción del transportador de la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos (MDR3), aumentando la secreción biliar de fosfatidilcolina y mejorando los biomarcadores de colestasis.[75] De manera diferente, el bezafibrato, además de unirse a PPARα y γ, también es un agonista del receptor X de pregnano (PXR), otro factor de transcripción implicado en la enfermedad hepática colestásica.[76] Ambos fibratos se han probado en ensayos clínicos de fase III y han demostrado que mejoran eficazmente las alteraciones bioquímicas y los síntomas típicos de la CBP.[77,78]

Además, se están evaluando clínicamente una variedad de nuevos agentes, que actúan con diferentes mecanismos de acción, para el tratamiento de la CBP, p. ej., agonistas de PPAR, inhibidores de NOX, inmunomoduladores y trasplante de células madre mesenquimales.

Aunque la mayoría de estos enfoques parecen tener efectos beneficiosos sobre los criterios de valoración bioquímicos, actualmente no hay datos disponibles sobre criterios de valoración sólidos, como el impacto sobre la fibrosis tisular y la supervivencia sin trasplantes. En consecuencia, los datos sobre la eficacia del nuevo fármaco propuesto son demasiado prematuros para proporcionar información práctica a los médicos. Muy recientemente, un ensayo de fase 2a, aleatorizado, controlado con placebo con setanaxib, el primer inhibidor selectivo de la NADPH oxidasa 1/4 de su clase, ha mostrado evidencia preliminar de posibles efectos anticolestáticos y antifibróticos en la CBP, lo que respalda la evaluación adicional del fármaco en un futuro ensayo de fase 2b/3.[79]

A pesar de estos moderados avances en el tratamiento de la CBP, el creciente arsenal de nuevas opciones terapéuticas está llevando al diseño de ensayos clínicos donde la combinación de ligandos de receptores nucleares con otros agentes caracterizados por un mecanismo de acción y potencial terapéutico diferente se vuelve cada vez más realista.[80-82]

En la actualidad, no existe ningún medicamento que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento de la CEP. El tratamiento con AUDC conduce a

una mejora de las pruebas bioquímicas anormales pero sin efectos significativos sobre la fibrosis tisular y la supervivencia libre de trasplante. Un ensayo clínico reciente con bexotegrast, un inhibidor dual selectivo de las integrinas $\alpha_v\beta_6$ y $\alpha_v\beta_1$, mostró, después de un período de tratamiento de 12 semanas, reducción significativa de los marcadores de fibrosis hepática, la puntuación de fibrosis hepática mejorada (ELF) y los niveles de PRO-C3, así como la bioquímica del hígado y la imagen por resonancia magnética (MRI) del hígado en todas las dosis probadas en comparación con el placebo. Los pacientes también mostraron estabilización de la química hepática, incluida una tendencia dependiente de la dosis en la reducción de los niveles de fosfatasa alcalina, en relación con el placebo en la semana 12.[83] Un ensayo clínico interesante adicional es el ensayo acelerado de fase II con CM-101, un anticuerpo monoclonal dirigido de la proteína soluble CCL24, que incluye como criterio de valoración clave la reducción de la fibrosis tisular en pacientes con CEP.[84]

Criterios de valoración de ensayos clínicos en enfermedades hepáticas crónicas fibrogénicas

La resolución de las lesiones histológicas que definen MASH y especialmente la reducción de la fibrosis hepática ahora se aceptan ampliamente como criterio de valoración sustituto, particularmente en los ensayos clínicos. Por otro lado, faltan datos sólidos que correlacionen la resolución de MASH con resultados clínicos concretos, pero la resolución de NASH se ha aceptado, ya que la esteatohepatitis es la causa de la enfermedad que conduce a la fibrosis. Además, datos recientes han demostrado que la resolución de NASH se correlaciona con la mejora de la fibrosis.[85]

Otro aspecto que ha contribuido a que los criterios de valoración de los ensayos sean más eficaces ha sido el acuerdo entre las dos agencias reguladoras clave, la FDA y la EMA, de que una mejora histológica sustancial, definida como la resolución de MASH y/o la mejora en el estadio de la fibrosis, será suficiente para obtener la aprobación del fármaco y beneficios a largo plazo (es decir, reducción general de eventos relacionados con el hígado o cardiovasculares, mortalidad o trasplante de hígado).[86] En general, esta decisión prácticamente ha eliminado la distensión hepatocelular, la característica histológica más debatida de MASLD, como una perspectiva diana convincente. De hecho, aunque la degeneración de las células hepáticas asociada a la inflamación y el agrandamiento ("*ballooning*") parece ser una característica histológica de la enfermedad progresiva, su detección y cuantificación es extremadamente subjetiva y, por lo tanto, no es adecuada como criterio de valoración de tratamiento eficaz.[87]

Referencias

1. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC Med. 2014; 12:159.
2. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. Liver Int. 2018; 38, Suppl. 1:2-6.
3. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 122-132.
4. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry, L., Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15:11-20.
5. Golabi P, Isakov V, Younossi ZM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Disease Burden and Disease Awareness. Clin Liver Dis 2023; 27:173-186.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023; 79:1542-1556.
7. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2017; 166:637–648.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69:461–511.
9. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. Gastroenterology 2021; 160:1502-1520.
10. Arndtz K, Hirschfield GM. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Disease. Dig Dis 2016; 34:327-333.
11. Lazaridis KN, LaRusso NF. The cholangiopathies. Mayo Clin Proc 2015; 90, 791–800.
12. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. Dig Liver Dis 2004;36:231-242.
13. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. Hepatology 2022; 75:473-488.
14. Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Henderson BEP, Smith JR, Matchett KP, Portman JR, et al. Single-cell transcriptomics uncovers zonation of function in the mesenchyme during liver fibrosis. Cell Rep 2019;29:1832-1847.
15. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468–475.
16. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56:532–543.
17. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Bauer DJM, Balcar L, et al. Alcohol abstinence improves prognosis across all Stages of portal hypertension in alcohol-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21:2308-2317.
18. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, Toor A. Total body weight loss of ≥ 10 % is associated with

improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2015; 60:1024-1030.
19. Dooley JS. Diagnosis and management of genetic haemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2002; 15:277-293.
20. Mohr I, Weiss KH. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 2):S69.
21. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S15-24.
22. Hayasaka A, Ilda S, Suzuki N, Kondo F, Miyazaki M, Yonemitsu H. Pyridinoline collagen cross-links in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. J Hepatol 1996; 24:692–698.
23. Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking, Gastroenterology 2004; 126:1795–1808.
24. Novo E, Marra F, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Monitillo L, Cannito S, et al. Overexpression of Bcl-2 by activated human hepatic stellate cells: resistance to apoptosis as a mechanism of progressive hepatic fibrogenesis in humans. Gut 2006;55:1174-1182.
25. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol Aspects Med. 2019;65:37-55.
26. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. Mol Aspects Med. 2023;95:101231. doi: 10.1016/j.mam.2023.101231. Online ahead of print.
27. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. Br J Pharmacol 2011; 162:1239-1349.
28. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? Acta Pharm Sin B 2022; 12:3049-3062.
29. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. Hepatology 2022; 75:473-488.
30. Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. Int J Mol Sci 2022;23:10228.
31. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 1:569-578.
32. Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. Trends Pharmacol Sci 2023; 44:561-572.
33. Jiho Yoo, Tae Yong Kim, InSuk Joung, Sang Ok Song, Industrializing AI/ML during the end-to-end drug discovery process. Curr Opin Struct Biol 2023; 79: 102528.
34. Lee YS, Seki E. In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2023; 16:355-367.
35. Kaur S, Kidambi S, Ortega-Ribera M, Thuy LTT, Nieto N, Cogger VC, et al. In Vitro Models for the Study of Liver Biology and Diseases: Advances and Limitations. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2023;15:559-571.
36. Mazza G, Al-Akkad W, Telese A, Longato L, Urbani L, Robinson B, et al. Rapid production of human liver scaffolds for functional tissue engineering by high shear stress oscillation-decellularization. Sci Rep 2017; 7:5534.
37. Mazza G, Telese A, Al-Akkad W, Frenguelli L, Levi A, Marrali M, et al. Cirrhotic Human Liver Extracellular Matrix 3D Scaffolds Promote Smad-Dependent TGF-β1 Epithelial Mesenchymal Transition. Cells 2019; 9:83.
38. Thanapirom K, Caon E, Papatheodoridi M, Frenguelli L, Al-Akkad W, Zhenzhen Z, et al. Optimization and Validation of a Novel Three-Dimensional Co-Culture System in Decellularized Human Liver Scaffold for the Study of Liver Fibrosis and Cancer. Cancers 2021; 13:4936.
39. Zushin PH, Mukherjee S, Wu JC. FDA Modernization Act 2.0: transitioning beyond animal models with human cells, organoids, and AI/ML-based approaches. J Clin Invest 2023;133: e175824.
40. Wu S, Wang X, Xing W, Li F, Liang M, Li K, He Y, Wang J. An update on animal models of liver fibrosis. Front Med 2023; 10:1160053.
41. Bao YL, Wang L, Pan HT, Zhang TR, Chen YH, Xu SJ, et al. Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis. Front Physiol 2021; 12:666138.
42. Tacke F, Puengel T, Loomba R, Friedman SL. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH. J Hepatol 2023; 79:552-566.
43. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology 2019; 69:2672–2682.
44. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509.
45. Chew NWS, Ng CH, Truong E, Noureddin M, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Drug Development Pipeline: An Update. Semin. Liver Dis. 2022; 42:379-400.
46. Fraser DA, Wang X, Lund J, Nikolic N, Iruarrizaga-Lejarreta M, Skjaeret T, et al. A structurally engineered fatty acid, icosabutate, suppresses liver inflammation and fibrosis in NASH. J Hepatol 2022; 76:800-811.
47. Fuchs CD, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022; 19:432-450.
48. Francque S, Szabo G, Abdelmalek MF, Byrne CD, Cusi K, Dufour JF, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021; 18:24-39.
49. Wirth EK, Puengel T, Spranger J, Tacke F. Thyroid hormones as a disease modifier and therapeutic target in nonalcoholic steatohepatitis. Expert Rev Endocrinol Metab 2022; 17:425-434.
50. Wettstein G, Luccarini JM, Poekes L, Faye P, Kupkowski F, Adarbes V, et al. The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis. Hepatol Commun 2017; 1:524–537.
51. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. New Engl J Med; 385:1547-1558.
52. Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J Hepatol 2020; 72, 558-577.
53. Boland ML, Laker RC, Mather K, Nawrocki A, Oldham S, Boland BB, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist Cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis. Nat Metab 2020; 2:413-431.
54. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, Seidel HM, Glick GD, Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov 2018; 17:588-606.
55. Wiering L, Tacke F. Treating inflammation to combat non-alcoholic fatty liver disease. J Endocrinol 2022; 256: e220194.
56. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. J Hepatol 2017; 66:1300-1312.
57. Malehmir M, Pfister D, Gallage S, Szydlowska M, Inverso D, Kotsiliti E, et al. Platelet GPIbα is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. Nat Med 2019; 25: 641-655.
58. Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, et al. Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. Nat Med 2013; 19:1617-1624.
59. Rahman SR, Roper JA, Grove JI, Aithal GP, Pun KT, Bennett AJ. Integrins as a drug target in liver fibrosis. Liver Int 2022;42:507-521.
60. Ross TT, Crowley C, Kelly KL, Rinaldi A, Beebe DA, Lech MP, et al. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Improves Multiple Dimensions of NASH Pathogenesis in Model Systems. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2020; 10:829-851.
61. Bates J, Vijayakumar A, Ghoshal S, Marchand B, Yi S, Kornyeyev D, Zagorska A, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation. J Hepatol 2020; 73:896-905.
62. Bhattacharya D, Basta B, Mato JM, Craig A, Fernández-Ramos D, Lopitz-Otsoa F, et al. Aramchol downregulates stearoyl CoA-desaturase 1 in hepatic stellate cells to attenuate cellular fibrogenesis. JHEP Rep 2021; 3:100237.
63. Harrison SA, Manghi FP, Smith WB, Alpenidze D, Aizenberg D, Klarenbeek N, et al. Licogliflozin for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. Nat Me. 2022; 28:1432-1438.
64. US National Library of Medicine. 2022 ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210245.
65. US National Library of Medicine. 2023 ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04767529.

66. US National Library of Medicine. 2023 ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039450.
67. US National Library of Medicine. 2022 ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929483.
68. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HL, Lindor KD, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatol 2019; 71:357–365.
69. Carbone M, Harms MH, Lammers W, Marmon T, Pencek R, MacConell L, et al. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Commun 2018; 2:683–692.
70. Gerussi A, Lucà M, Cristoferi L, Ronca V, Mancuso C, Milani C, et al. New therapeutic targets in autoimmune cholangiopathies. Front Med 2020; 7:117.
71. Mayo MJ. Mechanisms and molecules: What are the treatment targets for primary biliary cholangitis? Hepatology 2022; 76:518-531.
72. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:2076-2087.
73. Tully DC, Rucker PV, Chianelli D, Williams J, Vidal A, Alper PB, Mutnick D, et al. Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). J Med Chem 2017; 60:9960–9973.
74. Schramm C, Hirschfield G, Mason A, Wedemeyer H, Klickstein L, Neelakantham S et al. Early assessment of safety and efficacy of tropifexor, a potent non bile-acid FXR agonist, in patients with primary biliary cholangitis: An interim analysis of an ongoing phase 2 study. J Hepatol 2018; 68:S103.
75. Ghonem NS, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, Boyer JL. Peroxisome proliferator-activated receptor activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion. Hepatology 2014; 59:1030–1042
76. Gabbia D, Dalla Pozza A, Albertoni L, Lazzari R, Zigiotto G, Carrara M, et al. Pregnane X receptor and constitutive androstane receptor modulate differently CYP3A-mediated metabolism in early- and late-stage cholestasis. World J Gastroenterol 2017; 23:7519–7530.
77. Li C, Zheng K, Chen Y, He C, Liu S, Yang Y, Li M, Zeng X, Wang L, Zhang F. A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. Ther Adv Chronic Dis 2022;13:20406223221114198.
78. Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, Levy C. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci 2023;68:1559-1573.
79. Invernizzi P, Carbone M, Jones D, Levy C, Little N, Wiesel P, Nevens F; study investigators. Setanaxib, a first-in-class selective NADPH oxidase 1/4 inhibitor for primary biliary cholangitis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Liver Int 2023;43:1507-1522
80. Bertolini A, Fiorotto R, Strazzabosco M. Bile acids and their receptors: Modulators and therapeutic targets in liver inflammation. Semin Immunopathol 2022; 44:547–564.
81. Mayo MJ. Mechanisms and molecules: What are the treatment targets for primary biliary cholangitis? Hepatology 2022; 76:518–531.
82. Gochanour EM, Kowdley KV. Investigational drugs in early phase development for primary biliary cholangitis. Expert Opin Investig Drugs 2021; 30:131–141.
83. Pliant press release Pliant Therapeutics Announces Positive Safety and Exploratory Efficacy Data from Phase 2a INTEGRIS-PSC Clinical Trial of Bexotegrast in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis and Suspected Liver Fibrosis 09-26-2023 at 7:30 AM EDT.
84. Greenman R, Segal-Salto M, Barashi N, Hay O, Katav A, Levi O, et al. CCL24 regulates biliary inflammation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis. JCI Insight 2023;8: e162270.
85. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in histologic features and diagnosis associated with improvement in fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research metwork treatment trials. Hepatology 2019; 70:522-531.
86. Loomba R, Ratziu V, Harrison SA, NASH Clinical Trial Design International Working Group. Expert Panel Review to Compare FDA and EMA Guidance on Drug Development and Endpoints in Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2022; 162:680-688.
87. Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, Guy C, Kleiner DE., Lackner C, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD. J Hepatol 2022; 76:1030–1041.

Ejercicio: su Impacto en la Modificación de la Inflamación y la Fibrosis

Autores:
Andrés Duarte-Rojo, MD., MSc., PhD.*, Fei-Pi Lin, MD.**

*Profesor de Medicina y Cirugía, División de Gastroenterología y Hepatología, Comprehensive Transplant Center, Northwestern Medicine, Feinberg School of Medicine.
**Residente de Trasplante Hepático, División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Thomas E. Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh.

Beneficios generales del ejercicio

La actividad física (AF), el ejercicio y la acondicionamiento físico se encuentran entre los determinantes más importantes para la salud. Aunque estos tres conceptos se utilizan comúnmente de manera indistinta, es necesario aclarar las diferencias matizadas. Mientras que la AF se define como cualquier movimiento corporal que aumenta la tasa metabólica y requiere gasto de energía, el ejercicio se refiere a la AF planificada y estructurada realizada con la intención de mejorar el estado físico y la salud general. Dado que la aptitud física es el atributo de poder realizar tareas con vigor y estado de alerta, se deduce que la AF y el ejercicio permiten que un individuo esté en buena forma física.[1] Gran cantidad de evidencia respalda el papel de la AF y el ejercicio como estrategia no farmacológica eficaz para reducir los riesgos de mortalidad por todas las causas: cáncer, enfermedades cardiovasculares, músculo esqueléticas y metabólicas.[2-7] Es importante destacar que los beneficios de la AF y el ejercicio van más allá de la reducción de los riesgos de enfermedades, ya que también promueven el bienestar general y la calidad de vida.[8]

La actividad física y el ejercicio regular se asocian con una mejor función cognitiva, incluida una mayor memoria, atención y capacidad de toma de decisiones, así como menor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.[9-12] En los adultos mayores, la AF y el ejercicio ayudan a prevenir la sarcopenia, mantener la densidad ósea, mejorar el equilibrio, prevenir caídas y combatir los sentimientos de soledad y depresión a menudo asociados con el envejecimiento.[13,14] El ejercicio también es importante para controlar el peso; provoca un déficit calórico, acelera el metabolismo y preserva la masa muscular magra.[15] Como tal, las personas que hacen ejercicio regularmente para mejorar su condición física a menudo experimentan un envejecimiento más saludable, logran mejor composición corporal, reducen el riesgo de deterioro cognitivo y preservan su calidad de vida y autonomía.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los adultos realicen al menos 150 minutos de actividad de intensidad moderada o 75 minutos de actividad de in-

tensidad vigorosa por semana, junto con entrenamiento de fuerza muscular o resistencia al menos dos veces por semana, minimizando asimismo el tiempo dedicado al sedentarismo.[16] Lamentablemente, la mayoría de las personas no siguen estas recomendaciones. En Estados Unidos, solo 26% de los hombres adultos y 19% de las mujeres son suficientemente activos para cumplir con estas pautas.[17] Con una sociedad en expansión colmada de comorbilidades, incluidas dos terceras partes de las personas que padecen sobrepeso y obesidad, las intervenciones para mejorar la longevidad y la salud en general son de suma importancia. Además, la carga de cirrosis y enfermedad hepática crónica (EHC) ha aumentado aproximadamente 50% en las últimas décadas, siendo la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) el principal contribuyente, de forma particular en las sociedades occidentales.[18] Como tal, abordar la EHC y MASLD se ha convertido en una máxima prioridad. En este contexto, mejorar la condición física mediante la AF y el ejercicio, adquiere prioridad como la estrategia más eficaz.[19,20] En este capítulo, revisaremos los beneficios del ejercicio como intervención antiinflamatoria y antifibrótica, específicamente dirigida a la EHC y MASLD. Luego resumiremos la eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de ejercicio en la EHC.

Efectos antiinflamatorios y antifibróticos del ejercicio

El efecto antiinflamatorio del ejercicio se ha explorado como un objetivo terapéutico potencial para proteger contra enfermedades crónicas asociadas con inflamación de bajo grado, como la obesidad, diabetes mellitus (DM) tipo 2, enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer y enfermedades neurodegenerativas.[12,21-28] La inflamación es la respuesta inmune del cuerpo a cualquier estímulo dañino, como infección, traumatismo, acumulación de grasa visceral por inactividad e incluso el envejecimiento normal. Aunque una respuesta inflamatoria transitoria es beneficiosa, un estado inflamatorio persistente es perjudicial. Los cambios en la inflamación inducidos por el ejercicio se pueden dividir en efectos agudos y crónicos. Un solo episodio de AF intensa puede provocar un aumento temporal de la inflamación debido al daño muscular y al estrés oxidativo.[29] Sin embargo, cuando se repite la sesión de ejercicio a lo largo del tiempo, se observan efectos antiinflamatorios duraderos. Este tipo de ejercicio o entrenamiento regular potencia la respuesta inmune, reduce el estrés oxidativo, aumenta la eficiencia de la regeneración energética y, por tanto, reduce la incidencia de enfermedades inflamatorias.[26,30,31]

En una respuesta inmune aguda típica, las citocinas proinflamatorias (es decir, IL-1, IL-8, TNF-alfa, entre otras) se regulan positivamente en respuesta a estímulos inflamatorios, seguido de la liberación de citocinas antiinflamatorias o reguladoras (es decir, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) para atenuar esa respuesta.[32] El mecanismo exacto por el cual el ejercicio crónico ejerce su efecto antiinflamatorio parece estar controlado a través de múltiples vías celulares. Algunos mecanismos propuestos incluyen la liberación de hormonas del estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina, entre otras),[32] pérdida de masa de tejido adiposo visceral,[33] aumento de la producción y liberación de miocinas antiinflamatorias a partir de la contracción muscular[34] y disminución de la expresión de receptores tipo Toll en células inmunes.[35] El ejercicio sirve como intervención antiinflamatoria eficaz en varias poblaciones. Las investigaciones sugieren que los atletas que realizan ejercicio regular de intensidad moderada a vigorosa (un umbral de inten-

sidad de al menos 60% del consumo de oxígeno y la reserva de frecuencia cardíaca, y un umbral de duración de 60 minutos) tienen niveles más bajos de inflamación sistémica en comparación con individuos sedentarios.[36,37] Sin embargo, largas horas de ejercicios de intensidad vigorosa, como el entrenamiento más duro realizado por atletas de élite, pueden hacer que estos individuos sean más susceptibles a resultados adversos (es decir, infecciones).[30] Probablemente, esto se deba a los efectos antiinflamatorios del ejercicio que inducen cierto grado de inmunosupresión.[30] En resumen, es importante señalar la relación dosis-respuesta entre el ejercicio físico y los resultados de salud.

Desde el punto de vista de la enfermedad crónica, el entrenamiento con ejercicio físico moderado ha demostrado ser beneficioso para la salud cardíaca.[27,28] El ejercicio tiene efectos antiinflamatorios sobre el endotelio vascular y reduce el riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.[38,39] Un metanálisis mostró que en pacientes con hipertensión, el ejercicio activa múltiples vías celulares intermedias (incluido un efecto antiinflamatorio) que resulta en menos apoptosis y remodelación de la fibrosis cardíaca mediante la atenuación de la señalización profibrótica.[40] Se ha demostrado que el ejercicio tiene efectos antifibróticos en los pulmones mediante la activación de vías antiinflamatorias, aunque esta área no está tan ampliamente estudiada.[41,42] De forma adicional, los modelos animales de enfermedad inflamatoria intestinal han demostrado reducción de la fibrosis después del ejercicio.[43] Los datos experimentales de los islotes pancreáticos han demostrado que el ejercicio desempeña un papel en la reducción de la inflamación y la fibrosis, al tiempo que preserva los islotes beta.[44] Finalmente, el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, lo que resulta en reducción de la inflamación en individuos con DM tipo 2 y síndrome metabólico.[45]

Descripción general de los efectos del ejercicio en la enfermedad hepática crónica

Las propiedades antiinflamatorias y antifibróticas del ejercicio han llevado a los investigadores en hepatología a explorar su potencial terapéutico en individuos con EHC, siendo los efectos beneficiosos del ejercicio en la adaptación celular la principal fuerza impulsora. Durante las últimas tres décadas, hemos aprendido que el ejercicio puede modular diversas interacciones entre la lesión hepática crónica y la fibrogénesis. Esto es particularmente importante en el contexto de MASLD dado el impacto positivo adicional del ejercicio sobre la esteatosis hepática (**FIGURA 1**).

1. Enfermedad hepática crónica como una condición fibrótica dinámica

La progresión de la fibrosis a la cirrosis suele ser gradual e impredecible. Estudios recientes han destacado la naturaleza dinámica y bidireccional de la fibrogénesis, con evidencia que muestra la regresión de la fibrosis después de abordar la causa subyacente o eliminar el agente agresor.[46-49] De manera adicional, estudios han demostrado que la regresión de la fibrosis en pacientes con cirrosis compensada se asocia con mejores resultados clínicos en todas las formas de EHC.[50-52] Estos hallazgos sugieren que abordar la fibrosis hepática puede ser crucial en el tratamiento de la EHC. Si bien existe evidencia suficiente para respaldar el papel del ejercicio en la disminución de la inflamación lobulillar, la esteatosis hepática y la lesión de los hepatocitos (particularmente en casos de MASLD), los datos sobre el potencial del ejercicio para promover la regresión histológica de la fibrosis siguen siendo limitados.[19]

2. Beneficios del ejercicio en la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática esteatósica

De acuerdo con la nomenclatura anterior de MASLD, hemos mantenido el término original de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) para no incurrir en sesgos de clasificación dadas las pequeñas diferencias entre las definiciones de MASLD y NAFLD.[53] Múltiples estudios observacionales longitudinales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han subrayado la importancia de la AF, ejercicio, aptitud física o alguna de sus métricas sustitutas (**FIGURA 2**) en la NAFLD. La asociación se ha descrito principalmente al evaluar el grado de esteatosis hepática como resultado primario, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad.

A continuación, describimos algunos de los estudios más relevantes, con tres consideraciones importantes: los estudios epidemiológicos suelen tener coexposiciones asociadas con modificacio-

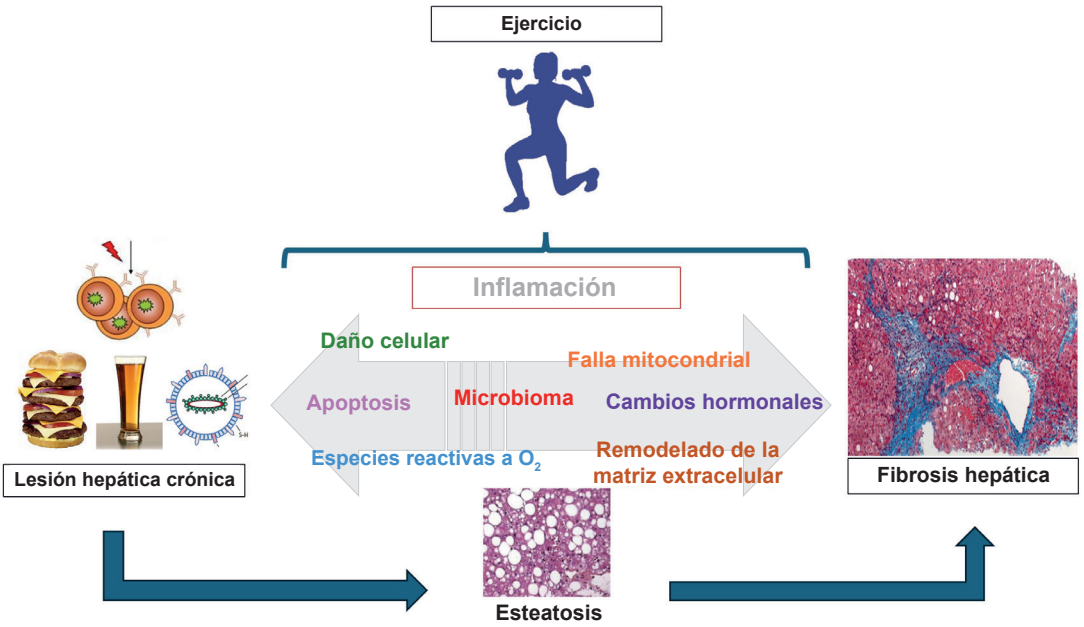


FIGURA 1. Planteamiento conceptual esquemático sobre el papel del ejercicio en la enfermedad hepática crónica.

Al modificar directamente la inflamación y otros mediadores de la fibrogénesis, el ejercicio puede ejercer un efecto positivo en la progresión de la enfermedad hepática crónica. Aunque el proceso fisiopatológico se mueve naturalmente de izquierda a derecha, existe evidencia emergente de que el ejercicio revierte la fibrosis y algunas de sus complicaciones.

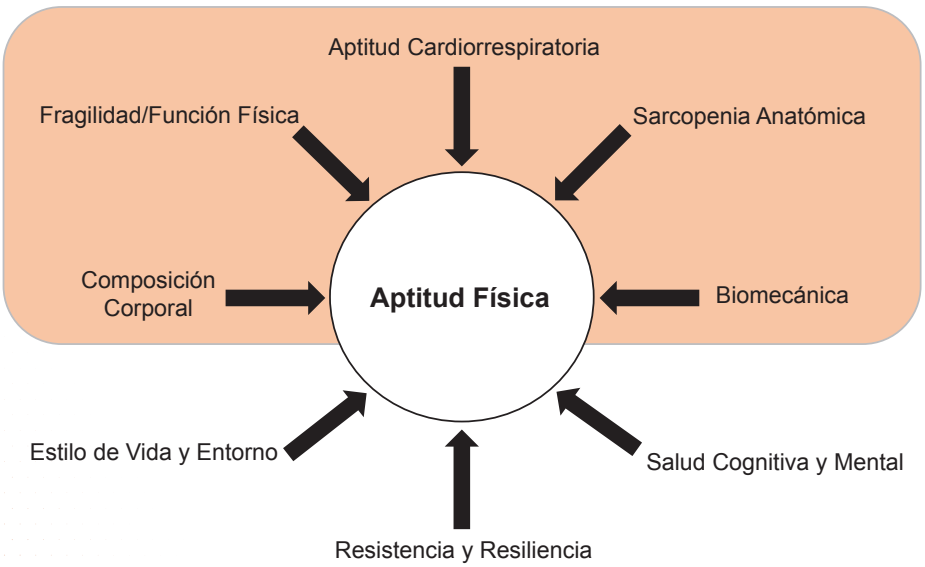


FIGURA 2. Visión holística de la aptitud física y sus componentes asociados.

La aptitud cardiorrespiratoria, junto con la fragilidad física y la sarcopenia anatómica, son los parámetros de aptitud física más estudiados en la enfermedad hepática crónica. La composición corporal (obesidad, desnutrición o caquexia), junto con la biomecánica de la movilidad, en particular la cinemática (fuerza muscular) y la cinética (rango de movimiento), también son de suma importancia para la aptitud física. Cualquiera de los parámetros anteriores se mide y utiliza con frecuencia como resultados en estudios de actividad física y ejercicio (recuadro gris). La aptitud física también depende del estilo de vida de una persona y su entorno, su salud mental y su resistencia o resiliencia ante circunstancias adversas, que rara vez se tienen en cuenta en los estudios sobre actividad física y ejercicio.

nes del estilo de vida, muchos ensayos clínicos incorporan intervención dietética como medidas complementarias (es decir: ejercicio + terapia nutricional) y la pérdida de peso fue utilizado como criterio de valoración principal en múltiples estudios. A pesar de esto último, un metanálisis mostró que el ejercicio sin reducción de peso es capaz de disminuir significativamente la esteatosis hepática en 30% (frente a 6% en el grupo de control), en comparación con 50% en el grupo con pérdida de peso (frente a 16% en el grupo de control).[54] Metanálisis recientes y otros datos experimentales respaldan aún más reducciones significativas en la esteatosis hepática y en las aminotransferasas incluso en ausencia de pérdida de peso, lo que corrobora el beneficio del ejercicio de manera independiente a los cambios en el peso[55-57] y, al mismo tiempo, da fe de la compleja fisiopatología de MASLD. Aunque los mecanismos detrás de los beneficios del ejercicio en MASLD no se comprenden completamente, existe evidencia que vincula el ejercicio con una mejor homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos,[58,59] una disminución del riesgo trombótico[60] y una microbiota intestinal más saludable.[61,62]

2.1. Evidencia epidemiológica

En un análisis transversal de 813 adultos con NAFLD comprobada por biopsia, los individuos con participación autoinformada en AF vigorosa (≥ 6 equivalentes metabólicos de tarea o METs) durante > 75 min/semana tuvieron una probabilidad reducida de esteatohepatitis, y solo aquellos que realizaron AF vigorosa de alto volumen (> 150 min/semana) tuvieron una probabilidad reducida de fibrosis avanzada. No hubo asociación entre la AF moderada (3 a 5.9 METs) y la gravedad histológica de NAFLD.[63] En otro estudio de cohorte, que utilizó datos del banco de tejidos (Biobank del Reino Unido), la AF de moderada a vigorosa medida con un dispositivo se asoció inversamente con la fibroinflamación hepática.[64] En otras palabras, las personas que realizan AF con regularidad tienden a tener niveles más bajos de inflamación y fibrosis en el hígado.

También es importante destacar que la AF, independientemente de la reducción de peso, puede ayudar a prevenir la aparición de carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) asociado a NAFLD a través de mecanismos como la mejora de la disfunción mitocondrial a través de la biogénesis y la autofagia, y mediante la modulación de las vías de señalización del cáncer.[65] El estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort) demostró una relación inversa entre la AF y el riesgo de HCC, independientemente del peso corporal y otros factores de riesgo comunes asociados con el HCC.[116] Finalmente, los estudios han examinado la posible asociación entre NAFLD y la reducción de la masa del músculo esquelético y la fuerza o poder de agarre (hand grip strength). Sin embargo, aún falta establecer un consenso definitivo sobre la causalidad.[117]

2.2. Evidencia de ensayos clínicos

Varios ensayos controlados aleatorios (RCT, *randomized controlled trials*) con sus correspondientes revisiones sistemáticas y metanálisis han examinado la eficacia del ejercicio en NAFLD. Los estudios se realizaron en adultos, adolescentes y niños con sobrepeso u obesidad y/o con MASLD confirmado o enfermedades cardiometabólicas relacionadas. Las intervenciones abarcaron una amplia gama de actividades, incluido ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia, entrenamiento en intervalos de alta intensidad o una combinación de ellos. Como se discutió anteriormente, en algunos estudios se incluyeron intervenciones dietéticas. Los resultados de la esteatosis hepática se evaluaron mediante técnicas de resonancia magnética, histopatología, tomografía computarizada y ecografía hepática (presentadas aquí en orden descendente de precisión).[49] En general, estos estudios demostraron el beneficio del ejercicio para reducir la esteatosis hepática con una reducción absoluta de la esteatosis entre -2.4% (IC 95%: -3.13 a 1.66%)[66] y hasta -5.1 % (-8.1 a -3.6 %)[55] en comparación con el control sin ejercicio. Estos efectos fueron más evidentes en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) inicial más alto[67] y los resultados fueron consistentes en niños y adolescentes.[68] Aunque se descubrió que la pérdida de peso era un predictor clave de la reducción de esteatosis, la disminución de la esteatosis también se correlacionaba con mejor aptitud cardiorrespiratoria y con niveles reducidos de aminotransferasas. Una asociación universal con aminotransferasas mejoradas sugiere fuertemente que la actividad inflamatoria se mitigó, tanto en el efecto relacionado con el peso como en el

efecto independiente a los cambios en el peso; sin embargo, la evidencia histopatológica es limitada. Un pequeño RCT con biopsias pareadas antes y después de ejercicio más una intervención dietética mostró mejora de la inflamación lobulillar y el abombamiento en el grupo de control (n = 30) no expuesto a un antioxidante.[69] Posteriormente, el mismo grupo de investigadores realizó un ensayo clínico más amplio (n = 293) y confirmó mejoras histológicas, incluida la resolución de la esteatohepatitis y la mejora en la puntuación de actividad de NAFLD y sus componentes (es decir, esteatosis, abombamiento e inflamación) después de un ejercicio más un régimen de dieta hipocalórica. Es de destacar que los cambios histológicos se observaron principalmente en participantes que lograron al menos 5% de pérdida de peso, observándose resolución de la esteatohepatitis en aquellos que perdieron al menos 7% y regresión de la fibrosis en aquellos que perdieron al menos 10%.[48] Otros investigadores han informado resultados similares con respecto a la mejoría histológica,[70,71] y el American College of Sports Medicine ha recomendado estos umbrales de pérdida de peso cuando el objetivo es lograr una mejoría histológica.[19]

Beneficios del ejercicio en la enfermedad hepática crónica avanzada

A pesar de que los grupos de consenso recomiendan el ejercicio regular en pacientes con cirrosis para mantener la masa y la función muscular, hay poca evidencia que oriente a los médicos sobre qué forma de ejercicio o mecanismo de administración es el más efectivo.[72-74] Esto se debe en parte a las preocupaciones sobre la seguridad del ejercicio en esta población de pacientes, dado el riesgo teórico de un aumento de las presiones portales durante el ejercicio y el daño potencial de inducir hemorragia por várices, encefalopatía hepática o empeoramiento de la degradación muscular.[75] Con la evidencia disponible actualmente, ahora está claro que dicho riesgo de eventos adversos hepáticos específicos inducidos por el ejercicio es infundado.[76-78] En esta sección, discutiremos brevemente la fisiología alterada del ejercicio en pacientes con cirrosis y luego revisaremos la evidencia actual sobre los beneficios potenciales de las intervenciones de ejercicio en pacientes con cirrosis.

La desnutrición, la sarcopenia (reducción de la masa muscular esquelética), la disminución de la capacidad de ejercicio y el mal estado físico son complicaciones frecuentes directamente relacionadas con resultados adversos en pacientes con enfermedad hepática avanzada.[79-83] Se ha estimado que la sarcopenia ocurre en aproximadamente 40-70% de los pacientes con cirrosis, dependiendo del método de diagnóstico.[84] Por otro lado, las deficiencias en la capacidad física, aunque menos estudiadas que la sarcopenia, pueden medirse objetivamente (es decir, mediante el índice de fragilidad hepática [LFI, *liver frailty index*], o la prueba de caminata de 6 minutos [6MWT, *6-minute walk test*]) y también se han asociado con resultados adversos.[85] Se estima que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en lista de espera para trasplante de hígado son frágiles cuando se miden según las métricas de fragilidad estandarizadas actuales.[73]

Varios factores contribuyen a la sarcopenia y al deterioro de la función física en pacientes con cirrosis.[84] Las alteraciones metabólicas afectan la capacidad del paciente para obtener energía de manera eficiente a partir de los carbohidratos, lo que lleva a una disminución de las reservas de glucógeno hepático para la gluconeogénesis, similar a un estado de inanición.[86-88] Los pacientes con cirrosis suelen tener una tasa metabólica basal más alta, lo que agota aún más sus reservas de grasa y proteínas corporales.[89,90] La capacidad aeróbica también suele estar reducida y los pacientes suelen tener un consumo máximo de oxígeno (VO_{2pico}) más bajo.[91] Esto se debe principalmente a una circulación hiperdinámica, que produce un gasto cardíaco basal elevado con miocardiopatía cirrótica asociada e incompetencia cronotrópica. La reducción de la masa y función esquelética, anemia y deterioro del intercambio de gases pulmonares también contribuyen a la reducción de la capacidad aeróbica en estos individuos.[92,93]

Dado el impacto significativo en el pronóstico previo y posterior al trasplante de hígado, la sarcopenia y la función física se han convertido en objetivos terapéuticos atractivos en los últimos años, ya que son modificables con ejercicio e intervenciones nutricionales. También ha habido mayor evidencia científica centrada en la rehabilitación preoperatoria o prehabilitación. La prehabilitación tiene como objetivo fortalecer la reserva fisiológica y mitigar la respuesta al estrés posoperatorio, mejorando la salud general preoperatoria durante el período de espera de trasplante.[94]

1. Evidencia epidemiológica

En un estudio observacional prospectivo, se examinaron los efectos de la AF inicial sobre los cambios en la fuerza o poder de agarre de la mano (hand grip strength) en EHC entre pacientes jóvenes con AF alta, pacientes jóvenes con AF baja, pacientes de edad avanzada con AF alta y pacientes de edad avanzada con AF baja. El estudio no encontró cambios significativos en la HGS entre pacientes jóvenes con AF baja o alta (-0.02 [1.83, 1.47] kg vs. 0.25 [-2.45, 2.05] kg, p = 0.96; respectivamente). Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con EHC y AF baja mostraron una HGS significativamente reducida en comparación con sus homólogos con AF alta al inicio del estudio (-1.00 kg, IC 95%: -2.27 a 0.55 kg, p < 0.05).[95] Los autores concluyeron que realizar actividad física equivalente a 10 METs-h/w o más puede ayudar a prevenir una disminución de la HGS entre los pacientes de edad avanzada y enfatizaron la importancia de una actividad física alta para mantener la función física en pacientes con EHC, lo cual es consistente con estudios previos en pacientes sin EHC.[96]

También se han investigado los efectos del ejercicio en candidatos a trasplante de hígado en lista de espera. Un estudio observacional que comparó candidatos a trasplante activos y sedentarios encontró que un estilo de vida activo se asociaba con mejor capacidad de función musculo esquelética ($VO_{2máx}$ y umbral aeróbico) y una menor fragilidad (LFI y 6MWT) independientemente de la gravedad de su enfermedad hepática.[97] Por otra parte, en múltiples estudios se ha observado el impacto positivo de la AF en el HCC.[98-100] Los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas demostraron que tanto las actividades de intensidad intensa como las de intensidad moderada se asocian con un riesgo reducido de HCC.[98-100] En otro estudio observacional multicéntrico, el ejercicio en hospital se identificó como factor independiente que contribuye a mejorar la fragilidad entre los pacientes con HCC en comparación con aquellos que no hicieron ejercicio (OR 2.38, IC 95%: 1.24 – 4.57, p = 0.0091).[101]

2. Evidencia de estudios de cohorte

Los efectos beneficiosos del ejercicio en pacientes con cirrosis avanzada se demuestran mejor en el contexto de un programa de prehabilitación. Pocos estudios han demostrado que los programas de prehabilitación integrados en el estándar de atención para los candidatos a LT sean seguros, factibles y potencialmente efectivos. Estos estudios analizaron una variedad de capacitación supervisada, no supervisada, en el hogar y en el hospital. Los resultados incluyeron alteraciones en las métricas de aptitud física y la tasa de reingreso dentro de los primeros 90 días posteriores a la intervención, mientras que los resultados secundarios incluyeron seguridad y evaluación general de la calidad de vida (QoL, *quality of life*).[102,103] Los programas de prehabilitación consistieron principalmente en entrenamiento aeróbico mediante cicloergometría, programas de caminata y ejercicios de fuerza. A menudo se incluyeron apoyos dietéticos. Al-Judaib et al., encontraron una tendencia hacia la reducción de los reingresos a los 90 días y una estancia hospitalaria más corta,[102] mientras que Lin et al., encontraron una correlación significativa entre la mejora en la puntuación LFI y una ventaja en la supervivencia.[103]

3. Evidencia de ensayos clínicos

Se han realizado varios ensayos clínicos sobre el ejercicio en pacientes con enfermedad hepática avanzada (**TABLA 1**).[78] Estos estudios han incluido una amplia gama de intervenciones de ejercicio que incluyen fisioterapia respiratoria, cicloergometría, caminata, ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia o sus combinaciones. La realización de la intervención de ejercicio ha considerado tanto programas de ejercicio en el hogar como programas de ejercicio para pacientes ambulatorios en instalaciones, ya sean supervisados o no supervisados. La mayoría de los estudios también incluyeron intervenciones dietéticas y nutricionales, como el asesoramiento de un dietista para ingesta de proteínas y suplementación oral con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). El período típico de intervención con ejercicio osciló entre 6 y 16 semanas. Los resultados primarios incluyeron índices de función física y fragilidad (es decir, LFI, batería corta de rendimiento físico [SPPB, *short physical performance battery*]), función física, capacidad aeróbica o aptitud cardiorrespiratoria (es decir, 6MWT o prueba de ejercicio cardiopulmonar [CPX, *cardiopulmonary exercise testing*]), seguridad/viabilidad de la intervención con ejercicio, sarcopenia (masa y fuerza del músculo esquelético), antropometría, cambios en la hipertensión portal (es de-

cir, gradiente de presión venosa hepática [HVPG, *hepatic venous pressure gradient*]) y evaluaciones de la calidad de vida. Existen múltiples RCT que prueban programas de ejercicio intenso supervisado (en centros de rehabilitación) han demostrado su viabilidad y que la aptitud cardiorrespiratoria (p. ej., VO_{2pico}) aumenta después de intervenciones aeróbicas, mientras que la sarcopenia (incluida la fuerza muscular) mejora después de intervenciones de resistencia.[104,105] Otro RCT demostró que un programa de actividad física en el hogar (HB-PAP, *home-based physical activity program*) puede mantener y mejorar la condición física y la calidad de vida, y que tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia tienen efectos positivos.[106-108] Como parte de un estudio de seguimiento a largo plazo después de un RCT, Aamann et al., demostraron que 12 semanas de entrenamiento de resistencia reducen los riesgos de hospitalización y mortalidad entre pacientes con cirrosis Child-Pugh Clase A o B.[109] Sin embargo, los mecanismos de

TABLA 1. Resumen de RCT que investigan intervenciones de ejercicio en pacientes con cirrosis.

Autor y año	Diseño	Población	Intervención
Román et al. (2014)	RCT	20 pacientes con cirrosis MELD 7-13 CP A 82%	Ejercicio supervisado (caminadora o bicicleta ergométrica 1 hora, t.i.w.) L-Leucina para todos
Zenith et al. (2014)	RCT	20 pacientes con cirrosis MELD 10 CP A 84%	Ejercicio supervisado (bicicleta ergométrica 40 minutos t.i.w.) Terapia nutricional (1.2 g/kg de proteínas e ingesta calórica ajustada) a todos
Macías-Rodríguez et al. (2016).[111]	RCT	29 pacientes con cirrosis MELD 7-14 CP A 64%	Ejercicio supervisado (bicicleta ergométrica 40 minutos + kinesioterapia 30 minutos, t.i.w.) Terapia nutricional (1.2-1.5 g/kg de proteína e ingesta calórica ajustada) a todos
Román et al. (2016).[118]	RCT	23 pacientes con cirrosis MELD 8	Ejercicio supervisado (caminadora o bicicleta ergométrica 1 hora, t.i.w.)
Aamann et al. (2019).[105]	RCT	39 pacientes con cirrosis MELD 8-14 CP A/B	Progresivo supervisado (entrenamiento de resistencia durante 1 hora, t.i.w.) Terapia nutricional (1.2 g/kg de proteínas e ingesta calórica ajustada) a todos
Chen et al. (2020).[106]	RCT	17 pacientes con cirrosis MELD 16-19	Programa de actividad física domiciliaria (HB-PAP) con sesiones quincenales de asesoramiento para incrementar la actividad física. Terapia nutricional (1.2-1.5 g/kg de proteína + merienda al final de la tarde + 6 g de aminoácidos esenciales) para todos
Macías-Rodríguez et al. (2020).[119]	RCT	43 pacientes con cirrosis MELD 7-10 CP A 88%	Un programa de ejercicio con podómetro de pulsera para alcanzar al menos 5000 pasos/día y > 2500 por encima del valor basal. 330 mL de cerveza sin alcohol al día o la misma cantidad de agua, además de un plan dietético individualizado
Lai et al. (2021).[107]	RCT	83 pacientes con cirrosis MELD 12-13 CP A 46%	Intervención de entrenamiento de fuerza (STRIVE), programa de ejercicios en el hogar con 30 minutos de video de entrenamiento de fuerza + un asesor de atención médica

estos efectos no se comprenden bien y requieren más estudios.

Los estudios también han evaluado los efectos de la AF sobre la función cognitiva y la hemodinámica cerebral. Un RCT reciente evaluó el efecto de un programa de ejercicio físico en la hemodinámica hepática/cerebral y la hipertensión portal.[110] La intervención con ejercicio consistió en caminar 4 veces por semana a una intensidad de entre 12 y 14 en la escala de Borg, así como sesiones de educación, ejercicios mentales y una dieta alta en proteínas durante un período de 12 semanas. Descubrieron que el ejercicio disminuyó el HVPG de 11 (8-14) a 8 (6-11) mmHg (p = 0.032), en comparación con un cambio no significativo en el grupo control de 14 (12-16) a 15 (11-17) mmHg (p = 0.959). También se encontró que el grupo de intervención tenía mejor hemodinámica cerebral, estado cognitivo, estado nutricional y calidad de vida después de la intervención.[110] Este RCT sirve como confirmación de ensayos clínicos previos que muestran el efecto del ejercicio prolongado sobre el HVPG.[111,112]

Intensidad y Duración	Comparador	Respuesta a	Resultados
Moderado (60%-70%) 12 semanas	Ejercicio (n=8) Control (n=9)	CPE = 6MWT, 2-metros ST SMM = circunferencia del muslo Antropometría HRQoL = SF-36 Laboratorios de rutina	CPE, masa muscular, peso, HRQoL, Cr y albúmina aumentaron con el ejercicio. Sin cambios en los controles
Moderado (60%-80%) 8 semanas	Ejercicio (n = 9) Control (n = 10)	CPE = CPET, 6MWT SMM = muslo US HR-QoL Laboratorios de rutina	CPE, SMM, y HRQoL, todo mejoró con el ejercicio. Sin cambios en los controles
Moderado (60%-80%) 14 semanas	Ejercicio (n = 11) Control (n = 15)	HVPG HRQoL = CLDQ CPE = CRET Composición corporal= BIA Antropometría Híper NH_3 Inducido por el ejercicio Seguridad	HVPG, CPE, PhA (BIA), y el hiper-NH3,todos mejoraron con el ejercicio. HVPG aumentó en los controles
Moderado (60%-70%) 12 semanas	Ejercicio (n=14) Control (n=9)	CPE = CPET SMM = antropometría y energía dual Rayos-X absorciometría (DXA) Riesgo de caídas = cronometrado up & go	Cronometrado up & go, la masa corporal magra y la masa magra de las piernas mejoraron con el ejercicio. Mejora no estadísticamente significativa en $VO2_{máx}$
12 semanas	Ejercicio (n=20) Control (n=19)	Fuerza muscular = torque máximo de extensión isocinética de la rodilla Tamaño del músculo = área de la sección transversal del cuádriceps. QoL relacionada con la salud (encuesta SF-36)	Todo mejoró, la masa magra de todo el cuerpo, la masa celular corporal, el 6MWT y la salud mental
12 semanas	Ejercicio (n=9) Control (n=8)	CPE = 6MWT, CPET SMM = antropometría	6MWT mejoró con HB-PAP, pero no CPET
Ligero a moderado 10 semanas	Ejercicio (n=22) Control (n=21)	Función endotelial (dilatación mediada por flujo, pletismografía) Variables bioquímicas y nutricionales. Calidad de vida (CLDQ)	El estado nutricional, la función endotelial y la QoL mejoraron
12 semanas	Ejercicio (n=58) Control (n=25)	Fragilidad = LFI QOL = Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ)	Mejora mínima en LFI. Mejora en el recuento de 1000 pasos diarios. Una tendencia hacia mejora en la calidad de vida autoinformada (puntuaciones CLDQ)

Sirisunhirun et al. (2022).[120]	RCT	40 pacientes con cirrosis CP A 100%	Entrenamiento físico en casa (entrenamiento aeróbico continuo intenso/isotónico de intensidad moderada durante 40 min/sesión, al menos 4 veces por semana), + terapia nutricional (1.2 -1.5 g/kg/día de proteínas e ingesta calórica ajustada) a todos
Aamann et al. (2023).[109]	RCT	39 pacientes con cirrosis MELD 8-14 CP A/B	Entrenamiento de resistencia t.i.w
Skladaný et al. (2024).[121]	RCT	80 pacientes MELD 11-23 CP	A todos los pacientes se les recomendó el estándar de atención (15 a 20 minutos de AF al menos t.i.w.). El grupo de participación se sometió a una intervención de prehabilitación (ejercicio aeróbico de baja intensidad + ejercicios de resistencia simples)
Macías-Rodríguez et al. (2024).[110]	RCT	27 pacientes MELD 8-10 CP A 89%	Caminar al menos 4 veces por semana a una intensidad de 12 a 14 en la escala de Borg. Todos los pacientes recibieron una sesión educativa, ejercicios mentales (libro impreso y sudoku) y dieta alta en proteínas
Serper et al. (2024).[115]	RCT	30 pacientes MELD 13	Todos los pacientes recibieron recomendaciones personalizadas de dieta y actividad física basadas en su evaluación nutricional inicial. El grupo de intervención recibió un programa de AF en el hogar respaldado por incentivos financieros para alcanzar los objetivos de caminata y participar en controles telefónicos semanales, mensajes de texto con recordatorios de medicamentos y recomendaciones personalizadas de nutrición y ejercicio

t.i.w. = tres veces a la semana.

Estudios No RCT han confirmado mejora significativa en la aptitud cardiorrespiratoria, medida por el VO_{2pico}, después de un entrenamiento aeróbico supervisado con un cicloergómetro.[112,113] Esto es clínicamente significativo, ya que la literatura previa ha demostrado que el VO_{2pico} preoperatorio es un factor pronóstico independiente tanto de la tasa de mortalidad como de la duración de la estancia hospitalaria. Si bien estos resultados deben interpretarse con cautela, resaltan un beneficio potencial del entrenamiento aeróbico supervisado para mejorar el VO_{2pico} y los resultados quirúrgicos de los candidatos a LT.

Es importante destacar que la evidencia de los ensayos clínicos disponibles tiene algunas limitaciones, incluido un número bajo de participantes (p. ej., ensayos piloto), incertidumbre con el apego a la maniobra de ejercicio y la sobrerrepresentación de participantes con enfermedad hepática menos grave (Child Pugh Clase A/B, MELD ≤12). Los futuros ensayos controlados aleatorios a gran escala deberan centrarse en comprender el tipo óptimo, el cumplimiento, la intensidad y la duración de las intervenciones del ejercicio y su impacto en los resultados clínicos. En consecuencia, la nueva evidencia deberá facilitar y guiar los pasos viables para que los centros establezcan sus propios programas de rehabilitación o acondicionamiento físico (es decir, dentro de las prácticas de hepatología general) o programas de prehabilitación para candidatos a trasplante hepático, al tiempo que incluyen las mejores prácticas de implementación.[103]

Perspectivas a futuro y conclusiones

Los efectos antiinflamatorios del ejercicio se han estudiado ampliamente en varias poblaciones, lo que demuestra posibles beneficios protectores contra afecciones crónicas como obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Esto es prometedor para los pacientes con EHC dados sus bajos niveles de AF, a menudo causados por la fatiga y la encefalopatía hepática que conducen a un estilo de vida seden-

Moderado 12 semanas	Ejercicio (n=20) Control (n=20)	CPE = 6MWT. Masa muscular del muslo/grosor con el muslo US. HVPG = rigidez del hígado, rigidez del bazo. QOL = Cuestionario de enfermedad hepática crónica (CLDQ)	Mejora estadísticamente significativa en el índice de QoL en el ámbito de fatiga. No hubo mejora en capacidad aeróbica, masa muscular del muslo, rigidez del hígado y rigidez del bazo
12 semanas	Ejercicio (n=20) Control (n=19)	Primera hospitalización y mortalidad por todas las causas durante un período de seguimiento de 3 años	Reduce los riesgos de hospitalización y mortalidad
Bajo 12 semanas	Ejercicio (n=39) Control (n=41)	MELD, CP, LFI, QoL (EQ-5D)	Mejora la puntuación CP en el grupo de pre-rehabilitación. No hay diferencias en la puntuación MELD, LFI y QoL
Moderado 12 semanas	Ejercicio (n=14) Control (n=14)	Recuento de pasos, HVPG, hemodinámica hepática/cerebral, función cognitiva, estado nutricional, QoL	Disminución del HVPG. Mejora el recuento de pasos, hemodinámica cerebral, función cognitiva, estado nutricional y QoL
14 semanas (2-semanas de base, 12-semanas de intervención activa)	Ejercicio (n=20) Control (n=10)	Viabilidad y aceptabilidad. Recuento de pasos al final del estudio, Rendimiento SPPB al final del estudio, fuerza de agarre, LFI, composición corporal	Una intervención en el hogar con incentivos financieros y avisos basados en mensajes de texto fue factible, tuvo gran aceptación, y aumentó los pasos diarios en candidatos a LT con deterioro funcional y desnutrición

tario. Como tal, aumentar la AF es un objetivo terapéutico atractivo para prevenir la progresión de la EHC.

Además, con el aumento mundial del síndrome metabólico debido a los cambios en los hábitos alimentarios y la inclinación hacia un estilo de vida más sedentario, también se estima que aumentará la carga de morbilidad por MASLD, lo que subraya aún más la importancia de mejorar la concienciación sobre la salud pública. Aunque el reciente ensayo pivotal de fase III MAESTRO-NASH de resmetirom mostró resultados prometedores con resolución de NASH y mejora de la fibrosis hepática en comparación con el grupo placebo (24% frente a 14%) a las 54 semanas, todavía se necesitan resultados clínicos y de seguridad a largo plazo.[114] Dado esto, las modificaciones del estilo de vida con cambios en la dieta y un aumento de la AF siguen siendo fundamentales en el manejo de MASLD. Este capítulo ha destacado la evidencia actual sobre los beneficios de las intervenciones con ejercicio en pacientes con EHC. En este apartado profundizaremos en perspectivas futuras basadas en la evidencia actual.

Varios RCT, estudios epidemiológicos, estudios cohorte y revisiones sistemáticas han demostrado que las intervenciones con ejercicio tienen el potencial de mejorar la inflamación lobulillar y la esteatosis, incluso en ausencia de pérdida de peso, aunque los datos sobre la mejoría histológica y la regresión de la fibrosis se observaron principalmente en participantes que logran al menos una reducción de peso de 5-10%. Los estudios también han demostrado que el ejercicio puede disminuir el HVPG y mejorar la hemodinámica cerebral. Además, las intervenciones con ejercicio han demostrado beneficios para mejorar la sarcopenia, capacidad aeróbica y función física. En particular, existe evidencia de que el ejercicio reduce los riesgos de hospitalización y mortalidad. Estas intervenciones de ejercicio abarcan una amplia gama de actividades, incluidos ejercicios supervisados y no supervisados, rutinas en el hogar y rehabilitación hospitalaria. Pueden utilizarse: ejercicio aeróbico,

entrenamiento de resistencia, entrenamiento en intervalos de alta intensidad o una combinación de éstos, con énfasis en lograr una intensidad de moderada a vigorosa.

A pesar de la creciente evidencia que respalda los beneficios del ejercicio, el tipo, la intensidad y el momento del ejercicio necesarios para optimizar los efectos antiinflamatorios siguen sin determinarse. Algunos estudios indican que la intensidad del ejercicio puede tener mayor importancia que la duración o el volumen total de actividad física. Por ejemplo, se observó una relación inversa entre la AF de intensidad vigorosa y la gravedad de NAFLD, mientras que no se encontró asociación entre el ejercicio de intensidad moderada o el volumen total y los estadios de NASH o fibrosis.[63] Se necesitan más investigaciones para ayudar a determinar la prescripción óptima de ejercicio en términos de frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de entrenamiento para la prevención y el tratamiento de la EHC.

Los mecanismos exactos a través de los cuales el ejercicio ejerce su efecto antiinflamatorio se han estudiado en otros sistemas u órganos y parecen estar mediados por múltiples vías celulares. En el contexto de la EHC, estos mecanismos aún no están claros, pero se han relacionado con una mejora del metabolismo de la glucosa y los lípidos, reducción del riesgo trombótico y microbiota intestinal más saludable. También son necesarios más estudios para determinar el efecto independiente del ejercicio en la reducción de la grasa visceral, inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y riesgos generales de enfermedades crónicas. Igualmente, sería importante investigar el impacto de la reducción de la grasa hepática, según lo determinado por métodos no invasivos, en los resultados clínicos; así como el impacto de la mejora de la masa muscular (sarcopenia) en la mejora clínica general.

En cuanto a la seguridad del ejercicio en pacientes con EHC, los estudios han demostrado que las intervenciones con ejercicio son seguras y factibles. En pacientes con cirrosis compensada, el perfil de seguridad es similar al de la población general. Para los pacientes con cirrosis descompensada con complicaciones como ascitis y encefalopatía hepática, las prescripciones de ejercicio deben ser individualizadas y supervisadas cuidadosamente por un profesional de la salud y/o cuidadores, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir caídas, lesiones y exacerbación de los trastornos electrolíticos. Por último, en pacientes con medicamentos adicionales (p. ej., por DM tipo 2, enfermedad cardíaca y enfermedad renal crónica), se deben considerar pautas de ejercicio específicas relacionadas con las condiciones comórbidas.

También es importante considerar la viabilidad, costo y cumplimiento cuando se analizan las intervenciones de ejercicio para pacientes con EHC. Si bien, estas intervenciones han mostrado beneficios, los programas supervisados podrían ser costosos, laboriosos y no factibles para muchos pacientes. Por otro lado, los programas domiciliarios a menudo enfrentan desafíos con las tasas de adherencia autoinformadas. Por ejemplo, en el ensayo multicéntrico STRIVE, sólo 14% de los participantes informaron haber realizado ejercicios tres veces por semana, y 33% cumplió objetivos de pasos personalizados en 10 de las 12 semanas del estudio. Esto subraya los desafíos que implica involucrar a esta población de pacientes en ejercicio regular. Un estudio más reciente, PRIMER, descubrió que los incentivos financieros pueden desempeñar un papel importante para aumentar la adherencia a las intervenciones de ejercicio.[115] No obstante, se necesitan estudios adicionales para determinar métodos eficaces para alentar a los pacientes con enfermedad hepática a participar más activamente en programas de ejercicio. Dado que el ejercicio es al menos tan eficaz como la terapia farmacológica para mejorar la infiltración grasa y las características histológicas de NASH,[19] hasta que haya más evidencia disponible, los médicos deben alentar a sus pacientes a realizar actividad física y ejercicio. Nunca será suficiente insistir en los beneficios multisistémicos de la modificación del estilo de vida que potencia los efectos antiinflamatorios y antifibróticos del ejercicio en la EHC.

Abreviaturas:

AF = actividad física
EHC = enfermedad hepática crónica
MASLD = disfunción metabólica asociada a enfermedad hepática esteatósica
DM = diabetes mellitus
ECV = enfermedad cardiovascular
NAFLD = enfermedad del hígado graso no alcohólico

METS = equivalentes metabólicos
HCC = carcinoma hepatocelular
RCT = ensayos controlados aleatorios
IMC = índice de masa corporal
LFI = índice de fragilidad hepática
6MWT = prueba de caminata de 6 minutos
VO_{2max} = consumo máximo de oxígeno
HGS = fuerza de agarre de la mano
BCAA = aminoácidos de cadena ramificada
SPBB = batería de rendimiento físico corto
CPET = prueba de ejercicio cardiopulmonar
HVPG = gradiente de presión venosa hepática
QoL = calidad de vida
HB-PAP = programa de actividad física en el hogar

Referencias

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985;100:126-131.
2. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. JAMA 1995;273:1093-1098.
3. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, Stanford FC, Kohl HW, 3rd, Blair SN. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. Circulation 2011;124:2483-2490.
4. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, Pescatello LS, Bloodgood B, Tennant B, Vaux-Bjerke A, George SM, Troiano RP, Piercy KL, Physical Activity Guidelines Advisory C. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1252-1261.
5. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-154.
6. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014;44:487-499.
7. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. Association of Step Volume and Intensity With All-Cause Mortality in Older Women. JAMA Intern Med 2019.
8. Kelly RS, Kelly MP, Kelly P. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020;1866:165936.
9. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. Int J Mol Sci 2020;21.
10. Valenzuela PL, Castillo-Garcia A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, Lista S, Lucia A. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. Ageing Res Rev 2020;62:101108.
11. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, Zhang F. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. Life Sci 2020;245:117345.
12. Huang B, Chen K, Li Y. Aerobic exercise, an effective prevention and treatment for mild cognitive impairment. Front Aging Neurosci 2023;15:1194559.
13. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, Cumming RG, Herbert RD, Close JCT, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2017;51:1750-1758.
14. Lacroix A, Hortobagyi T, Beurskens R, Granacher U. Effects of Supervised vs. Unsupervised Training Programs on Balance and Muscle Strength in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med 2017;47:2341-2361.
15. Hu C, Xia Y, Zeng D, Ye M, Mei T. Effect of resistance circuit training on comprehensive health indicators in older adults: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2024;14:8823.
16. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med 2020;54:1451-1462.
17. https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/physical-activity-guidelines/current-guidelines.
18. Wu XN, Xue F, Zhang N, Zhang W, Hou JJ, Lv Y, Xiang JX, Zhang XF. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. BMC Public Health 2024;24:363.
19. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ, Conroy DE, Cuthbertson DJ, Duarte-Rojo A, Hallsworth K, Hickman IJ, Kappus MR, Keating SE, Pugh CJA, Rotman Y, Simon TG, Vilar-Gomez E, Wong VW, Schmitz KH. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun 2023;7.
20. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ, Conroy DE, Cuthbertson DJ, Duarte-Rojo A, Hallsworth K, Hickman IJ, Kappus MR, Keating SE, Pugh CJA, Rotman Y, Simon TL, Vilar-Gomez E, Wong VW, Schmitz KH. Physical Activity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Roundtable Statement from the American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc 2023;55:1717-1726.
21. Brunelli DT, Bonfante ILP, Boldrini VO, Scolfaro PG, Duft RG, Mateus K, Fatori RF, Chacon-Mikahil MPT, Farias AS, Teixeira AM, Cavaglieri CR. Combined Training Improves Gene Expression Related to Immunosenescence in Obese Type 2 Diabetic Individuals. Res Q Exerc Sport 2024:1-10.
22. Schroeder HT, De Lemos Muller CH, Heck TG, Krause M, Homem de Bittencourt PI, Jr. Resolution of inflammation in chronic disease via restoration of the heat shock response (HSR). Cell Stress Chaperones 2024;29:66-87.
23. Gollie JM, Ryan AS, Sen S, Patel SS, Kokkinos PF, Harris-Love MO, Scholten JD, Blackman MR. Exercise for patients with chronic kidney disease: from cells to systems to function. Am J Physiol Renal Physiol 2024;326:F420-F437.
24. Wang Y, Wang Y, Xu D. Effects of different exercise methods and intensities on the incidence and prognosis of atrial fibrillation. Trends Cardiovasc Med 2024.
25. Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, Wilhelm M, Krankel N, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. Eur Heart J 2023;44:1874-1889.
26. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, Smith AC. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. J Am Soc Nephrol 2014;25:2121-2130.
27. Wang C, Xing J, Zhao B, Wang Y, Zhang L, Wang Y, Zheng M, Liu G. The Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Ther 2022;2022:4273809.
28. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2021;11:CD001800.
29. Silveira LS, Antunes Bde M, Minari AL, Dos Santos RV, Neto JC, Lira FS. Macrophage Polarization: Implications on Metabolic Di-

seases and the Role of Exercise. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2016;26:115-132.
30. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nat Rev Immunol 2011;11:607-615.
31. Evans ES, Hackney AC, McMurray RG, Randell SH, Muss HB, Deal AM, Battaglini CL. Impact of Acute Intermittent Exercise on Natural Killer Cells in Breast Cancer Survivors. Integr Cancer Ther 2015;14:436-445.
32. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020;1866:165823.
33. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, Launbo N, Fagerlind SR, Seide SK, Nymand S, Ball M, Vinum N, Dahl CN, Henneberg M, Ried-Larsen M, Nybing JD, Christensen R, Rosenmeier JB, Karstoft K, Pedersen BK, Ellingsgaard H, Krogh-Madsen R. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. Cell Metab 2019;29:844-855 e843.
34. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. Eur J Clin Invest 2017;47:600-611.
35. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, McFarlin BK, Timmerman KL, Coen PM, Felker J, Talbert E. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. Brain Behav Immun 2005;19:389-397.
36. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. J Sport Health Sci 2019;8:201-217.
37. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. Prog Mol Biol Transl Sci 2015;135:355-380.
38. Yang Q, Chen S, Wang X, Yang X, Chen L, Huang T, Zheng Y, Zheng X, Wu X, Sun Y, Wu J. Exercise Mitigates Endothelial Pyroptosis and Atherosclerosis by Downregulating NEAT1 Through N6-Methyladenosine Modifications. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2023;43:910-926.
39. Xu Z, Zhang M, Li X, Wang Y, Du R. Exercise Ameliorates Atherosclerosis via Up-Regulating Serum beta-Hydroxybutyrate Levels. Int J Mol Sci 2022;23.
40. Akbar AY, Cui ZY, Hsu CJ, Li YZ, Rahman FF, Xia C, Yang AL, Lee SD. Anti-apoptotic and anti-fibrotic efficacy of exercise training in hypertensive hearts: A systematic review. Front Cardiovasc Med 2023;10:1138705.
41. Silva-Reis A, Rodrigues Brandao-Rangel MA, Moraes-Ferreira R, Goncalves-Alves TG, Souza-Palmeira VH, Aquino-Santos HC, Bachi ALL, de Oliveira LVF, Lopes-Martins RAB, Oliveira-Silva I, Albertini R, Frison CR, Vieira RP. Combined resistance and aerobic training improves lung function and mechanics and fibrotic biomarkers in overweight and obese women. Front Physiol 2022;13:946402.
42. Cho J, Johnson BD, Watt KD, Niven AS, Yeo D, Kim CH. Exercise training attenuates pulmonary inflammation and mitochondrial dysfunction in a mouse model of high-fat high-carbohydrate-induced NAFLD. BMC Med 2022;20:429.
43. Kolahi Z, Yaghoubi A, Rezaeian N, Khazaei M. Exercise Improves Clinical Symptoms, Pathological Changes and Oxidative/Antioxidative Balance in Animal Model of Colitis. Int J Prev Med 2023;14:46.
44. Carvalho VHC, Wang Q, Xu X, Liu L, Jiang W, Wang X, Wang J, Li W, Chen J, Li T, Chen Y, Zhu W, Sun Z, Qiu S. Long-term exercise preserves pancreatic islet structure and beta-cell mass through attenuation of islet inflammation and fibrosis. FASEB J 2023;37:e22822.
45. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. Immunol Cell Biol 2016;94:146-150.
46. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. Ann Intern Med 2000;132:517-524.
47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468-475.
48. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-378 e365; quiz e314-365.
49. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA, Fiel MI, Murad MH, Leung DH, Levine D, Taddei TH, Taouli B, Rockey DC. AASLD Practice Guideline on imaging-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. Hepatology 2024.
50. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. J Hepatol 2016;65:S95-S108.
51. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, Han L, Jia C, Huss RS, Chung C, Wong VW, Okanoue T, Romero-Gomez M, Muir AJ, Afdhal NH, Bosch J, Goodman Z, Harrison SA, Younossi ZM, Myers RP. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2022;75:1235-1246.
52. Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H, Loomba R, Ludvigsson JF. Progression of non-alcoholic fatty liver disease and long-term outcomes: A nationwide paired liver biopsy cohort study. J Hepatol 2023;79:1366-1373.
53. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gomez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN, group NNc. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023;78:1966-1986.
54. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, Younossi ZM. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. World J Gastroenterol 2016;22:6318-6327.
55. Stine JG, DiJoseph K, Pattison Z, Harrington A, Chinchilli VM, Schmitz KH, Loomba R. Exercise Training Is Associated With Treatment Response in Liver Fat Content by Magnetic Resonance Imaging Independent of Clinically Significant Body Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2023;118:1204-1213.
56. Bril F, Sanyal A, Cusi K. Metabolic Syndrome and Its Association with Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis 2023;27:187-210.
57. Babu AF, Csader S, Lok J, Gomez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, Schwab U. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2021;13.
58. Babu AF, Csader S, Mannisto V, Tauriainen MM, Pentikainen H, Savonen K, Klavus A, Koistinen V, Hanhineva K, Schwab U. Effects of exercise on NAFLD using non-targeted metabolomics in adipose tissue, plasma, urine, and stool. Sci Rep 2022;12:6485.
59. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, Vargas-Vorackova F, Sockalingam S, Fantus IG, Allard J, Heathcote J. A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. Liver Int 2013;33:410-419.
60. Stine JG, Schreibman IR, Faust AJ, Dahmus J, Stern B, Soriano C, Rivas G, Hummer B, Kimball SR, Geyer NR, Chinchilli VM, Loomba R, Schmitz K, Sciamanna C. NASHFit: A randomized controlled trial of an exercise training program to reduce clotting risk in patients with NASH. Hepatology 2022;76:172-185.
61. Calabrese FM, Disciglio V, Franco I, Sorino P, Bonfiglio C, Bianco A, Campanella A, Lippolis T, Pesole PL, Polignano M, Vacca M, Caponio GR, Giannelli G, De Angelis M, Osella AR. A Low Glycemic Index Mediterranean Diet Combined with Aerobic Physical Activity Rearranges the Gut Microbiota Signature in NAFLD Patients. Nutrients 2022;14.

62. Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, Yang X, Xu T, Xu L, Wiklund P, Ge J, Lu D, Zhang C, Chen L, Cheng S. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2022;13:2555.
63. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, Group NCR. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2011;106:460-468; quiz 469.
64. Sherry AP, Willis SA, Yates T, Johnson W, Razieh C, Sargeant JA, Malaikah S, Stensel DJ, Aithal GP, King JA. Physical activity is inversely associated with hepatic fibro-inflammation: A population-based cohort study using UK Biobank data. JHEP Rep 2023;5:100622.
65. Lange NF, Radu P, Dufour JF. Prevention of NAFLD-associated HCC: Role of lifestyle and chemoprevention. J Hepatol 2021;75:1217-1227.
66. Baker CJ, Martinez-Huenchullan SF, D'Souza M, Xu Y, Li M, Bi Y, Johnson NA, Twigg SM. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. J Diabetes 2021;13:63-77.
67. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1398-1411.
68. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. Evidence-Based Exercise Recommendations to Reduce Hepatic Fat Content in Youth- a Systematic Review and Meta-Analysis. Prog Cardiovasc Dis 2018;61:222-231.
69. Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, Yasells Garcia A, Del Rosario Abreu Vazquez M. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:999-1009.
70. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51:121-129.
71. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, Harrison SA. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. Therap Adv Gastroenterol 2013;6:249-259.
72. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol 2019;70:172-193.
73. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Dunn MA, Bernal W, Carey EJ, Dasarathy S, Kamath BM, Kappus MR, Montano-Loza AJ, Nagai S, Tandon P. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. Am J Transplant 2019;19:1896-1906.
74. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, Carey EJ. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2021;74:1611-1644.
75. Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, Luca A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Bosch J, Rodes J. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gastroenterology 1996;111:1300-1306.
76. Tapper EB, Martinez-Macias R, Duarte-Rojo A. Is Exercise Beneficial and Safe in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension? Curr Hepatology Rep 2018;17:175-183.
77. Lin FP, Ferrando AA, Dennis RA, Dunn MA, Kim WR, Duarte-Rojo A. Exercise-Induced Hyperammonemia Does Not Precipitate Overt Hepatic Encephalopathy. Hepatology 2020;72:778-780.
78. Jamali T, Raasikh T, Bustamante G, Sisson A, Tandon P, Duarte-Rojo A, Hernaez R. Outcomes of Exercise Interventions in Patients With Advanced Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Am J Gastroenterol 2022;117:1614-1620.
79. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, Holcombe SA, Wang SC, Segev DL, Sonnenday CJ. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. J Am Coll Surg 2010;211:271-278.
80. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, Beaumont C, Tandon P, Esfandiari N, Sawyer MB, Kneteman N. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. Liver Transpl 2014;20:640-648.
81. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, JN IJ. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. Am J Transplant 2016;16:2277-2292.
82. Yadav A, Chang YH, Carpenter S, Silva AC, Rakela J, Aqel BA, Byrne TJ, Douglas DD, Vargas HE, Carey EJ. Relationship between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in liver transplant candidates. Clin Transplant 2015;29:134-141.
83. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0186990.
84. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:765-777.
85. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Montano-Loza AJ, Macias-Rodriguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. Liver Transpl 2018;24:122-139.
86. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, Kirwan JP, Dasarathy S. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. J Appl Physiol (1985) 2013;114:559-565.
87. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:430-441.
88. Salim T, Stark SA, Duarte-Rojo A. Food as therapy for frailty. Curr Hepatology Rep 2020:23-29.
89. Prieto-Frias C, Conchillo M, Payeras M, Inarrairaegui M, Davola D, Fruhbeck G, Salvador J, Rodriguez M, Richter JA, Mugueta C, Gil MJ, Herrero I, Prieto J, Sangro B, Quiroga J. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:139-145.
90. Chapman B, Wong D, Whitcher B, Sinclair M, Gow P, Majumdar A, Testro A. Redefining Nutritional Requirements in End-Stage Liver Disease: Towards a Personalized Approach. Nutrients 2023;15.
91. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B, Shah A, Ow M, Tandon P. Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:796-806.
92. Lemyze M, Dharancy S, Wallaert B. Response to exercise in patients with liver cirrhosis: implications for liver transplantation. Dig Liver Dis 2013;45:362-366.
93. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. Liver Transpl 2012;18:146-151.
94. Quint EE, Ferreira M, van Munster BC, Nieuwenhuijs-Moeke G, Te Velde-Keyzer C, Bakker SJL, Annema C, Mathur S, Pol RA. Prehabilitation in Adult Solid Organ Transplant Candidates. Curr Transplant Rep 2023;10:70-82.
95. Ohashi K, Ishikawa T, Hoshii A, Hokari T, Suzuki M, Mitobe Y, Yamada E, Abeywickrama HM, Kikuchi Y, Noguchi H, Hirosawa H, Koyama Y. Efficacy of Physical Activity in Prevention of Muscle Weakness in Patients With Chronic Liver Disease. J Clin Med Res 2019;11:711-719.
96. Laddu DR, Wertheim BC, Garcia DO, Brunner R, Groessl E, Shadyab AH, Going SB, LaMonte MJ, Cannell B, LeBoff MS, Cauley JA, Thomson CA, Stefanick ML. Associations Between Self-Reported Physical Activity and Physical Performance Measures Over Time in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. J Am Geriatr Soc 2017;65:2176-2181.
97. Oikonomou IM, Sinakos E, Antoniadis N, Goulis I, Giouleme O, Anifanti M, Katsanos G, Karakasi KE, Tsoulfas G, Kouidi E. Effects of an active lifestyle on the physical frailty of liver transplant candidates. World J Transplant 2022;12:365-377.

98. Baumeister SE, Leitzmann MF, Linseisen J, Schlesinger S. Physical Activity and the Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and a Bias Analysis. J Natl Cancer Inst 2019;111:1142-1151.
99. Lin ZZ, Xu YC, Liu CX, Lu XL, Wen FY. Physical Activity and Liver Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analyses. Clin J Sport Med 2021;31:86-90.
100. Luo X, Yang W, Ma Y, Simon TG, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Zhang X. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among U.S. Men and Women. Cancer Prev Res (Phila) 2020;13:707-714.
101. Tsuchihashi J, Koya S, Hirota K, Koga N, Narao H, Tomita M, Kawaguchi T, Hashida R, Nakano D, Tsutsumi T, Yoshio S, Matsuse H, Sanada T, Notsumata K, Torimura T. Effects of In-Hospital Exercise on Frailty in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel) 2021;13.
102. Al-Judaibi B, Alqalami I, Sey M, Qumosani K, Howes N, Sinclair L, Chandok N, Eddin AH, Hernandez-Alejandro R, Marotta P, Teriaky A. Exercise Training for Liver Transplant Candidates. Transplant Proc 2019;51:3330-3337.
103. Lin FP, Visina JM, Bloomer PM, Dunn MA, Josbeno DA, Zhang X, Clemente-Sanchez A, Tevar AD, Hughes CB, Jakicic JM, Duarte-Rojo A. Prehabilitation-Driven Changes in Frailty Metrics Predict Mortality in Patients With Advanced Liver Disease. Am J Gastroenterol 2021;116:2105-2117.
104. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An Outpatient Hospital-based Exercise Training Program for Patients With Cirrhotic Liver Disease Awaiting Transplantation: A Feasibility Trial. Transplantation 2020;104:97-103.
105. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, Vilstrup H, Aagaard NK. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019.
106. Chen HW, Ferrando A, White MG, Dennis RA, Xie J, Pauly M, Park S, Bartter T, Dunn MA, Ruiz-Margain A, Kim WR, Duarte-Rojo A. Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. Dig Dis Sci 2020;65:3350-3359.
107. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Wong R, Mohamad Y, Segev DL, McAdams-DeMarco M. A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial of a Home-Based Exercise Program for Patients With Cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). Am J Gastroenterol 2021;116:717-722.
108. Williams FR, Vallance A, Faulkner T, Towey J, Kyte D, Durman S, Johnson J, Holt A, Perera MT, Ferguson J, Armstrong MJ. Home-based exercise therapy in patients awaiting liver transplantation: protocol for an observational feasibility trial. BMJ Open 2018;8:e019298.
109. Aamann L, Dam G, Jepsen P, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, Vilstrup H, Aagaard NK. Reduced 3-year risk of hospital admission and mortality after 12-week resistance training of cirrhosis patients: A follow-up of a randomized clinical trial. J Gastroenterol Hepatol 2023;38:1365-1371.
110. Macias-Rodriguez RU, Ruiz-Margain A, Roman-Calleja B, Cantu-Brito C, Flores-Silva F, Gabutti-Thomas A, Aguilar-Najera O, Cruz-Contreras M, Weber-Sangri L, Rios-Torres S, Delgadillo AT, Aguilar-Salinas CA, Kershenobich-Stalnikowitz D. Effect of a monitored exercise protocol in cerebral and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. Dig Liver Dis 2023.
111. Macias-Rodriguez RU, Ilarraza-Lomeli H, Ruiz-Margain A, Ponce-de-Leon-Rosales S, Vargas-Vorackova F, Garcia-Flores O, Torre A, Duarte-Rojo A. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e180.
112. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, Calleja JL, Banares R, Garcia-Pagan JC, Mesonero F, Bosch J, Ciberehd SportDiet Collaborative G. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. Hepatology 2017;65:1293-1305.
113. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, Dalmay F, Carrier P, Legros R, Jacques J, Vincent F, Sautereau D, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. Transplantation 2015;99:145-150.
114. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, Labriola D, Moussa SE, Neff GW, Rinella ME, Anstee QM, Abdelmalek MF, Younossi Z, Baum SJ, Francque S, Charlton MR, Newsome PN, Lanthier N, Schiefke I, Mangia A, Pericas JM, Patil R, Sanyal AJ, Noureddin M, Bansal MB, Alkhouri N, Castera L, Rudraraju M, Ratziu V, Investigators M-N. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509.
115. Serper M, Jones LS, Clement T, Reddy RK, Reese PP. A randomized, controlled, prehabilitation intervention to maximize early recovery (PRIMER) in liver transplantation. Liver Transpl 2024;30:10-19.
116. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, Jochem C, Jenab M, Gunter MJ, et al. Association between physical activity and risk of hepatobilliary cancers: A multinational cohort study. J Hepatol 2019;70:885-892.
117. Petermann-Rocha F, Gray SR, Forrest E, et al. Associations of muscle mass and grip strenght with severe NAFLD: A prospective study of 333,295 UK Biobank participants. Journal of hepatology 2022;76(5):1021-1029. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.010.
118. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, Herrera S, Marín A, Doñate M, Alvarado-Tapias E, Malouf J, Nácher L, Serra-Grima R, Guarner C, Cordoba J, Soriano G. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. PLoS One. 2016 Mar 24;11(3):e0151652. doi: 10.1371/journal.pone.0151652.
119. Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Margáin A, Román-Calleja BM, Espin-Nasser ME, Flores-García NC, Torre A, Galicia-Hernández G, Rios-Torres SL, Fernández-Del-Rivero G, Orea-Tejeda A, Lozano-Cruz OA. Effect of non-alcoholic beer, diet and exercise on endothelial function, nutrition and quality of life in patients with cirrhosis. World J Hepatol. 2020 Dec 27;12(12):1299-1313. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1299.
120. Sirisunhirun P, Bandidniyamanon W, Jrerattakon Y, Muangsomboon K, Pramyothin P, Nimanong S, Tanwandee T, Charatcharoenwitthaya P, Chainuvati S, Chotiyaputta W. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial. BMC Gastroenterol. 2022 Feb 14;22(1):66. doi: 10.1186/s12876-022-02147-7.
121. Skladaný Ľ, Líška D, Gurín D, Molčan P, Bednár R, Vnenčáková J, Koller T. The influence of prehabilitation in patients with liver cirrhosis before liver transplantation: a randomized clinical trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2024 Feb;60(1):122-129. doi: 10.23736/S1973-9087.23.08130-3. Epub 2023 Dec 7.

El Futuro de la Fibrosis Hepática: ¿Terapia con Células Madre?

Autor:
Sergio Gabriel Muñoz Martínez.*
Coautores:
Juan M Pericàs.**, Alba Jiménez Masip.***

*Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospital, Barcelona, España; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.
**Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospital, Barcelona, España; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; Centros de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España.
***Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospital, Barcelona, España; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción

Las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) son la principal causa de mortalidad relacionada con el hígado. La creciente carga de EHC se ha reportado en diferentes estudios epidemiológicos[1,2] y aún se necesitan opciones de tratamiento óptimas para prevenir o revertir la progresión de la enfermedad. En particular, el trasplante de hígado es, en última instancia, la única opción terapéutica para la EHC descompensada. Las EHC causan aproximadamente dos millones de muertes al año en todo el mundo, un millón de las cuales son atribuibles a la cirrosis hepática.[1] A pesar de la gran experiencia acumulada en trasplante de hígado, existen algunas limitaciones importantes como escasez de órganos, altos costos financieros, complicaciones tardías y contraindicaciones específicas en algunos escenarios clínicos.[3]

Para abordar este problema, se están llevando a cabo investigaciones colaborativas sobre nuevas opciones terapéuticas. La terapia celular se ha convertido en una herramienta prometedora que, al aprovechar la capacidad de regeneración del hígado en las EHC, tiene como objetivo mejorar la fibrosis hepática como principal impulsor de la progresión de la enfermedad.

Diversos estudios han arrojado resultados prometedores sobre la regeneración hepática a partir de modelos preclínicos utilizando células madre,[4-9] que prepararon el diseño de ensayos clínicos de fase I y II.

Este capítulo analiza la terapia basada en células madre para la fibrosis hepática, centrándose en la evidencia clínica disponible. Se describe el principal mecanismo de acción y la relación entre las células madre y los exosomas, así como los datos disponibles sobre la eficacia clínica, al tiempo que se discuten las limitaciones y el potencial futuro de esta estrategia en las EHC.

Células madre para la terapia de fibrosis hepática

Las células madre son células indiferenciadas con el potencial de diferenciarse en múltiples tipos de células para desarrollarse en tejidos y órganos específicos. Las células madre se pueden clasificar según el potencial de diferenciación en: unipotenciales, oligopotenciales, multipotenciales, pluripotenciales y totipotenciales.[10,11]

La investigación en terapia con células madre ha sido activa en enfermedades hepáticas en diferentes escenarios como fibrosis, cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular.[10,12,13] Sin embargo, se ha puesto especial atención en la implementación de la terapia con células madre en la regresión de la fibrosis hepática, dado que la fibrosis hepática se ha relacionado directamente con un mayor riesgo de mortalidad independientemente del estadio de fibrosis o etiología de la EHC.[14-18] Además, la fibrosis es la etapa inicial antes de la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis y la mejoría de la cirrosis puede disminuir la descompensación hepática y el riesgo de cáncer de hígado.

Para comprender el papel de las células madre en la cirrosis hepática, es importante recordar que el desarrollo y la progresión de la fibrosis hepática implican una cascada de varios pasos, que se detalló en capítulos anteriores. La historia natural del proceso desde el daño hepático al desarrollo de fibrosis implica la activación de mecanismos de localización para reclutar monocitos derivados de la médula ósea, que se convierten en macrófagos hepáticos y células de Kupffer hepáticas residentes, estimuladas por factores del microambiente hepático.[19] Posteriormente, los macrófagos activan los fibroblastos locales para convertirlos en miofibroblastos mediante citocinas y quimiocinas locales,[20] lo que provoca una mayor liberación de citocinas y la activación de las células estrelladas hepáticas. Los miofibroblastos secretan diferentes citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-6, IL-8, TIMPs), matriz extracelular, colágeno y α-actina del músculo liso (α-SMA), lo que da como resultado el desarrollo de fibrosis.[21] Toda esta inflamación local perpetúa la polarización de los macrófagos M1 que se relacionan con la progresión de la fibrosis al liberar factores profibróticos como el factor de crecimiento tumoral-β (TFG-β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), un proceso que también ha sido descrito en otros órganos como los pulmones.[10,22]

Existe evidencia que demuestra que las células madre tienen un efecto inhibidor sobre el desencadenamiento y la perpetuación de la cascada inflamatoria, limitando así el desarrollo de la fibrosis y la apoptosis, al mismo tiempo que mejoran la actividad proliferativa de los hepatocitos hacia la regeneración del hígado.[23,24]

Tipos de células madre

Existen dos tipos de trasplante de células madre: alogénico y autólogo, dependiendo del tejido del donante, que además se clasifican según sus etapas de desarrollo y potencial de desarrollo. Por etapas de desarrollo se dividen en células madre embrionarias o células madre adultas, y en cinco categorías según su potencial de desarrollo: unipotenciales, totipotenciales, oligopotenciales, pluripotenciales y multipotenciales.[10]

Aunque se ha descrito que las células madre embrionarias tienen varias aplicaciones potenciales en la regeneración del hígado,[25] estas están asociadas con problemas de seguridad y algunas preocupaciones éticas sobre los métodos para recolectar estas células.[26] Por otro lado, las células madre adultas tienen la capacidad de autorrenovarse y el potencial de generación en tipos de células maduras con funciones especializadas sin preocupaciones éticas.[27]

Las células madre más utilizadas en estudios preclínicos y clínicos son las células madre mesenquimales (MSCs), ya que son pluripotenciales y pueden obtenerse de diversos tejidos como la médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo y placenta. Identificadas por primera vez a finales de la década de 1960 a partir del estroma de la médula ósea,[28] las MSCs se han empleado en casi 80 ensayos clínicos relacionados con el hígado.[29] Las MSCs generalmente no provocan una respuesta inmune del huésped debido a su baja inmunogenicidad[12,30] y no plantean cuestiones éticas importantes en comparación con las células madre embrionarias humanas.[31]

La administración de MSCs se puede llevar a cabo mediante transfusión intravenosa (el método más común), administración directa al tejido afectado o mediante la administración de MSCs modificadas para mejorar algunas capacidades, como la

capacidad de localización para alcanzar un objetivo específico según lo evaluado en estudios pre-clínicos.[32]

Las MSCs se han estudiado en modelos de lesión hepática para la regeneración hepática y regulación inmune. En la actualidad sus propiedades las han situado en otras indicaciones como la principal terapia con células madre en la medicina de trasplantes.[33]

Participación de las MSCs en la fibrosis hepática

La terapia con células madre se centra en la diferenciación celular del tejido dañado y regula el microambiente inmunológico mediante un efecto paracrino local. Mediante factores de crecimiento de hepatocitos, estimulan la proliferación y diferenciación de las células madre ya presentes en el hígado: las células madre residentes.[34]

Las MSCs son multipotenciales y tienen una capacidad de diferenciación multidireccional, es decir, pueden diferenciarse en varios tipos de células como hepatocitos, condrocitos, osteocitos y adipocitos. Las MSCs tienen diferentes mecanismos directos e indirectos involucrados en la fibrogénesis y su regresión: capacidad de localización, señalización paracrina, capacidad de regeneración tisular, remodelado de la matriz extracelular e inmunomodulación.

El efecto sobre la muerte de los hepatocitos que provoca una disminución o aumento de la regeneración de los hepatocitos ha ocasionado identificar a las MSCs como un tratamiento potencial para la fibrosis hepática y la mejora de la función hepática en las EHC.[35]

El primer paso en el papel que desempeñan las MSCs en la fibrosis y regeneración del hígado es llegar al sitio donde tiene lugar la acción: la capacidad de localización. La capacidad de localización de las MSCs ayuda a identificar el sitio de la lesión y migrar para iniciar su acción antiinflamatoria y remodeladora.[36,37] Las MSCs se multiplican y pasan por una transdiferenciación hacia hepatocitos, al mismo tiempo que estimulan la diferenciación de las MSCs residentes para reemplazar los tejidos dañados. Este efecto se evidenció en un modelo de herida crónica en el que el proceso de curación se aceleró mediante la inyección de células madre de médula ósea que rodean el sitio afectado, lo que demuestra la capacidad de reparación de tejidos de las MSCs.[38]

Una vez que las MSCs llegan a la lesión tisular y sus alrededores, liberan factores trópicos involucrados en la señalización paracrina y la regeneración del tejido. El efecto paracrino activa las células parenquimatosas, aumenta la angiogénesis e inhibe la apoptosis, todo ello impulsado por la secreción de factores de crecimiento de regeneración de hepatocitos como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), al tiempo que inhibe vías de señalización profibróticas como las asociadas con TFG-β, y Wnt/β-catenina, entre otras.[7,39,40] Simultáneamente, la remodelación de la matriz extracelular de las MSCs juega un papel importante al limitar la progresión de la fibrosis mediante la inhibición de la proliferación de fibroblastos y la secreción de mediadores de la remodelación como las metaloproteinasas de la matriz y las metaloproteinasas inhibidoras de tejidos (TIMP).[10,40,41] La actividad paracrina de las MSCs es el efecto principal de su potencial regenerativo, que depende principalmente de la activación de vías de señalización proliferativas en los hepatocitos endógenos residentes.

La inmunomodulación impulsada por las MSCs ayuda a limitar la disfunción inmune asociada con la fibrogénesis mientras restaura el equilibrio inmunológico del microambiente al suprimir la expresión de interleucina proinflamatoria (IL-1, IL.6, IL-2, IL-8), inhibir la proliferación de células T y mediante la secreción de factores antiinflamatorios (IL-10 y TNF-α) y activación de células T reguladoras inducidas.[42,43]

La modulación del sistema inmunológico local incluye la polarización de macrófagos del fenotipo M1 a M2, lo que se relaciona con un ambiente antiinflamatorio, efecto desencadenado por la secreción de IL-10 por parte de las MSCs, junto con la modulación de células B, células T, células dendríticas y células asesinas naturales.[44]

En resumen, las MSCs orquestan la activación de múltiples procesos y vías de señalización que se espera converjan en la regresión de la fibrosis hepática y la mejora de la función hepática en las EHC (**FIGURA 1**).

El efecto potencial de las MSCs sobre la fibrosis hepática puede variar según la etapa de la EHC, algunas interacciones pueden depender del grado de inflamación local y la etapa de fibrosis,

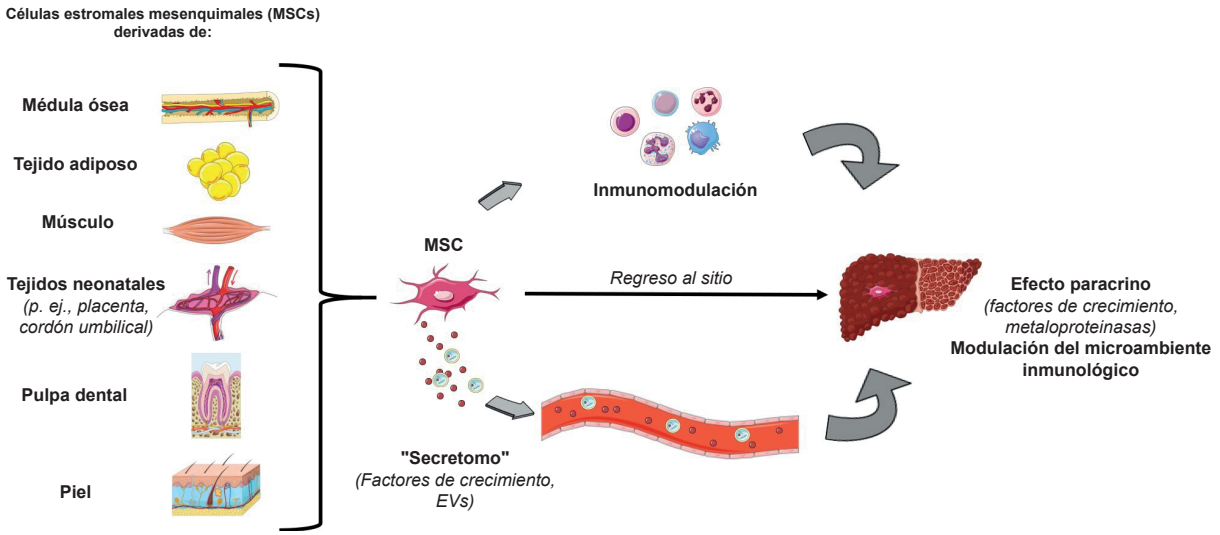


FIGURA 1. Las células madre mesenquimales (MSCs) son pluripotenciales y pueden derivarse de diferentes tejidos. Las MSCs modulan la fibrogénesis por diferentes vías, principalmente por inmunomodulación y efecto paracrino. Obra generada o adaptada a partir de imágenes proporcionadas por Servier Medical Art (Servier; https://smart.servier.com/, 28 de marzo de 2024), con licencia Creative Commons Attribution 4.0 Unported.

pero esto no se ha evaluado exhaustivamente en estudios anteriores. Todo esto junto con la falta de datos sobre la ruta de administración óptima, son preguntas importantes que deben abordarse en estudios futuros.

Evidencia preclínica de la terapia con células madre sobre la regresión de la fibrosis

Existen algunos estudios preclínicos que evalúan la regresión de la fibrosis en diferentes órganos. La evidencia disponible sugiere que las MSCs tienen propiedades antifibróticas y de regeneración de tejidos.

Los datos preclínicos en ratones han reportado que las MSCs se diferencian en hepatocitos funcionales y atenúan la necrosis de los hepatocitos mediante la secreción de HGF, efecto que se tradujo en el rescate de la insuficiencia hepática en un modelo experimental y contribuyó a la regeneración del hígado.[4,5] Un estudio utilizando un modelo de rata mostró que el trasplante de MSCs atenuó la lesión hepática y mejoró la tasa de supervivencia en la insuficiencia hepática aguda, probablemente debido a un aumento en la proliferación de hepatocitos al regular negativamente la expresión de señalización de Wnt/β-catenina, vía involucrada en la inhibición de las células estrelladas hepáticas (HSCs) y progresión de la fibrosis.[6,7] Van der Helm et al., reportaron una reducción del depósito de colágeno en un modelo de ratón con fibrosis hepática avanzada mediante la administración local de MSCs en comparación con la administración sistémica de estas.[8] En un modelo animal grande (cerdo) de obstrucción biliar repetida seguida de hepatectomía parcial reportó que el trasplante de MSCs promovió el crecimiento del tejido hepático restante.[9]

También se ha demostrado que las MSCs reducen el estrés oxidativo en hígados cirróticos al producir enzimas antioxidantes y al alterar la expresión de glutatión, malondialdehído y superóxido dismutasa.[45] Los estudios preclínicos han reportado el potencial efecto antioxidante de las MSCs en modelos de ratas, con lo cual contribuyeron al conocimiento de los mecanismos terapéuticos implicados en la regeneración de tejidos.[45,46]

En resumen, la terapia con células madre puede inhibir la activación de las HSCs e inducir su apoptosis, al tiempo que promueve la activación de hepatocitos para reemplazar los hepatocitos muertos y reducir la fibrosis hepática.

La evidencia reportada puede presentar diferencias según la metodología utilizada y el objetivo principal seleccionado. La mayoría de los datos

preclínicos describen una mejora de la función hepática en las diferentes escalas de función hepática más utilizadas, pero pocos estudios se centran en la regresión de la fibrosis.

Continuando con la ciencia traslacional, los ensayos clínicos en humanos sobre enfermedades hepáticas también suelen reportar la eficiencia al medir la mejora de la función hepática, en lugar de la fibrosis.[47,48]

Ensayos clínicos de terapia con células madre para la regresión de la fibrosis

Los ensayos clínicos iniciales han demostrado que las células madre podrían ser un enfoque terapéutico potencial en las EHC. Existen múltiples estudios sobre el tema, centrados en diferentes criterios de valoración y metodologías heterogéneas, lo que dificulta llegar a una conclusión generalizable. Sin embargo, prepara la idea de que la terapia con células madre puede ser eficaz para inducir la regresión de la fibrosis.

La vía de administración preferida en los ensayos clínicos parece ser a través de la arteria hepática, ya que 32% de los estudios tienen este diseño, probablemente para mejorar el injerto en comparación con la infusión intravenosa, pero no se han realizado comparaciones directas de superioridad.[40] La mayoría de los ensayos clínicos reportados utilizan variables clínicas comunes para evaluar la eficacia de las células madre mediante el nivel de albúmina, bilirrubina, puntuación Child-Pugh y puntuación MELD. A continuación, se describe la evidencia clínica de los estudios que incluyeron la evaluación del estadio de fibrosis como parte de los objetivos.

Un estudio de cohorte de 19 pacientes recibió una infusión periférica de células de médula ósea autóloga como tratamiento para la cirrosis hepática descompensada. Este estudio tuvo un seguimiento a largo plazo con una mediana de 66 meses después de la infusión de células madre. Los autores reportaron una mejora en la función hepática según la puntuación Child-Pugh al año de seguimiento y una disminución en el contenido de colágeno hepático en el control de la biopsia a los 6 meses, pero sin evidenciar cambios en el estadio de cirrosis.[49]

Sobre la base de datos preclínicos prometedores se diseñó un ensayo clínico de fase 1 de la preparación terapéutica GXHPCI de MSCs derivadas de tejido adiposo (AD-MSCs) para el tratamiento de la cirrosis hepática.[50-52] Este ensayo clínico se realizó en seis pacientes que recibieron una inyección intrahepática directa de GXHPCI para evaluar la seguridad y eficacia mediante la mejora en la fibrosis histológica (puntuación METAVIR) y la función hepática (puntuación Child-Pugh y MELD). En este estudio, la fibrosis se evaluó comparando las puntuaciones de fibrosis iniciales con una biopsia de control 6 meses después de la inyección de GXHPCI. Los autores no reportaron eventos adversos graves y sí una tendencia a mejorar la función hepática y la puntuación METAVIR. Sin embargo, solo hubo 2 pacientes de los 6 tratados que mostraron un punto de mejoría de la fibrosis (F4 a F3) sin que el resto de los pacientes presentara cambios.[53]

La interpretación de los resultados puede verse obstaculizada por la muestra pequeña y las limitaciones inherentes de la evaluación de la fibrosis mediante biopsia.

Un grupo de investigación en Corea exploró el efecto antifibrótico de las MSCs de médula ósea (BM-MSCs) en pacientes con cirrosis hepática por consumo de alcohol en un ensayo clínico fase 2, en un solo centro, que tuvo como objetivo principal evaluar la mejoría a nivel histológico. Este estudio piloto incluyó a 12 pacientes con una biopsia inicial que confirmó cirrosis. Recibieron un trasplante autólogo de BM-MSCs mediante infusión en la arteria hepática. El análisis por intención de tratar se realizó en 11 pacientes, que completaron la biopsia de seguimiento a las 12 semanas después del tratamiento. Los autores reportaron una mejora de la fibrosis en 6 pacientes (54.5%), junto con una mejora de la función hepática según la puntuación de Child-Pugh en 10 pacientes (90.9%), y ningún evento adverso significativo asociado durante el estudio. El análisis también reveló disminución en los niveles de TGF-β1, colágeno tipo 1 y α-SMA, lo que evidencia algunos mecanismos subyacentes potencialmente involucrados en la regresión de la fibrosis. Es importante considerar que los criterios para cumplir con el objetivo primario requerían la mejora de al menos 1 punto en el sistema de puntuación de fibrosis de Laennec, en lugar del sistema de puntuación de fibrosis METAVIR, más utilizado.[54]

El mismo grupo de investigación también diseñó un ensayo de fase 2 multicéntrico (12 hospi-

tales en Corea), aleatorizado y abierto, de inyecciones arteriales hepáticas de BM-MSCs, que evaluó la mejora de la fibrosis como objetivo primario y la mejora de la función hepática, por puntuación Child-Pugh y modelo de enfermedad hepática terminal (MELD), como objetivo secundario. En este ensayo de 72 pacientes con cirrosis hepática por consumo de alcohol comprobada por biopsia, los autores encontraron una mejora significativa en la fibrosis y la función hepática con un buen perfil de seguridad. En particular, el resultado primario se reportó nuevamente mediante la mejora de la fibrosis basada en picrosirius y tinción roja para la cuantificación de la cantidad total de colágeno, en lugar de utilizar una puntuación de fibrosis histológica estandarizada para una interpretación más adecuada de los resultados.[55]

Aunque se necesitan estudios clínicos aleatorios sólidos para ganar confianza con respecto a la eficacia clínica de las MSCs en la regresión de la fibrosis hepática, en conjunto, los resultados sugieren que los tratamientos con MSCs para pacientes con enfermedad hepática pueden ser seguros y mejorar la función hepática.[56,57] Sin embargo, se necesitan datos más sólidos para validar la eficacia y los efectos pronósticos a largo plazo, estandarizar la mejor ruta de administración y dosificación de las MSCc y confirmar la seguridad de la terapia con MSCs en la fibrosis hepática. La estratificación de los grupos de tratamiento por estadio de fibrosis y función hepática ayudaría a mejorar la interpretación de los resultados, ya que algunos estudios en poblaciones con cirrosis descompensada han reportado resultados negativos en la mejora de la función hepática.[58,59] La **TABLA 1** muestra los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov centrados en la terapia con células madre para el tratamiento de la regresión de la fibrosis.

MSCs-Exosomas

Además del beneficio potencial de la terapia con MSCs, su uso presenta desafíos importantes, ya que estas células tienen bajas tasas de supervivencia, bajas tasas de proliferación y una capacidad de migración desigual al sitio objetivo, lo que afecta la efectividad de la terapia. El potencial de las MSCs se puede conseguir a través de las vesículas extracelulares liberadas por estas mismas células.

Las vesículas extracelulares son secretadas por todas las células, independientemente el tipo, y se originan en la membrana plasmática. Estas están cargadas de proteínas y micro ARN y participan en la comunicación cruzada entre las células. Las vesículas extracelulares incluyen cuerpos apoptóticos, exosomas y microvesículas, todos los cuales se han relacionado con múltiples funciones de regulación metabólica e inmune. Las vesículas extracelulares derivadas de MSCs se han descrito en forma de vesículas de 30 a 150 nm de diámetro, que están enriquecidas con miARN, ARNm, citocinas, lípidos y factores de crecimiento terapéuticos. Estas, junto con los componentes libres solubles derivados de las MSCs, como las citocinas y los factores de crecimiento, se han denominado "secretoma".[60] El secretoma ha sido descrito como un mediador principal para la mayoría de los efectos paracrinos entre las MSCs y las células diana.[61]

Se ha explorado el potencial terapéutico de los exosomas en enfermedades hepáticas y su procesamiento podría facilitar la terapia con células madre al aprovechar su actividad biológica en lugar de utilizar una terapia de células completas. El poder prescindir de la terapia celular podría evitar el riesgo potencial de desarrollo de tumores, disminuir la inmunogenicidad y alcanzar concentraciones más altas en una célula diana.[62,63]

Sin embargo, los datos disponibles se derivan de modelos *in vitro* y preclínicos que muestran resultados positivos para el tratamiento de las EHC; por lo que se justifica la realización de más ensayos clínicos en este ámbito; hasta el momento no hay ensayos clínicos en curso registrados.[64,65] La investigación en exosomas aún está en desarrollo, sin un método estandarizado para la extracción de grandes cantidades de vesículas extracelulares o exosomas ni un protocolo de dosificación estandarizado.

Limitaciones

Los estudios disponibles están limitados por muestras pequeñas, y el tamaño de los futuros ensayos clínicos controlados aleatorios debería apuntar a aumentar el tamaño de la muestra para validar aún más la eficacia de la terapia con MSCs en enfermedades hepáticas. Se reconoce que el criterio de valoración principal en la investigación de la fibrosis hepática es demostrar que es necesaria una mejora de la fibrosis histológica. Las lecturas de la biopsia hepática suelen ser heterogéneas y pueden limitar la interpretación de los resultados, esto añadido

TABLA 1. Ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov para terapia con células madre con fibrosis como criterio de valoración.

Identificador	Ubicación	Estatus	Condición	Tratamiento	Evaluación de fibrosis	Fase
NCT05080465	Ucrania	Activo, no en reclutamiento	Cirrosis compensada por VHC	Autólogo BM-MSCs	MRE	3
NCT03626090	Singapur	En reclutamiento	Cirrosis descompensada (cualquier etiología)	Autólogo BM-MSCs	MRE	1 / 2
NCT03109236	Singapur	Desconocido	Cirrosis descompensada (cualquier etiología)	Transplante de células CD133+ y G-CSF	Biopsia MRE	3
NCT04689152	Korea	En reclutamiento	Cirrosis por consumo de alcohol	Autólogo MSCs	FIB-4, VCTE (2° criterio de valoración)	3
NCT03826433	China	En reclutamiento	Cirrosis descompensada por VHB	MSCs	Fibro-Touch (Desenlace exploratorio)	1
NCT05507762	China	En reclutamiento	Cirrosis compensada por VHB	UC-MSCs	Biopsia VCTE Índices de fibrosis hepática sérica	1 / 2
NCT05106972	China	En reclutamiento	Cirrosis descompensada por VHB	UC-MSCs	Biopsia	No definida
NCT04088058	Taiwan	En reclutamiento	Cirrosis Child-Pugh 7–9 (cualquier etiología)	AD-células madre	Biopsia (VCTE: objetivo secundario)	2

Abreviaturas: VHC: Virus de hepatitis C; BM-MSCs: Células madre mesenquimales de médula ósea; MRE: Elastografía por resonancia magnética; G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos; MSCs: Células madre mesenquimales; FIB-4: Puntuación de fibrosis-4; VCTE: Elastografía transitoria controlada por vibración; VHB: Virus de hepatitis B; UC-MSCs: Células madre mesenquimales del cordón umbilical; AD-células madre: Células madre derivadas del tejido adiposo.

al riesgo intrínseco del procedimiento de biopsia. Las pruebas no invasivas para estadificar la fibrosis pronto tendrán un papel importante en la investigación para seleccionar pacientes y evaluar criterios de valoración primarios.

Una limitación importante de la terapia con células madre implica medir la localización de las MSCs en el sitio objetivo. No existen pruebas para medir con precisión que las MSCs lleguen al sitio de interés. La nanotecnología se ha utilizado para el seguimiento de células madre mediante imágenes *in vivo* de alta resolución, como MRI, PET, SPECT y microtomografía computarizada de rayos X.[66] Los avances parecen ofrecer la capacidad de etiquetar las MSCs con radiotrazadores para monitorear su distribución después de la administración, medir la capacidad de llegar al sitio deseado; lo que podría sumar conocimientos sobre el mecanismo de acción y ayudar a interpretar los resultados.[66]

Por otro lado, todavía existe debate sobre la potencial tumorigenicidad de las MSCs. El cáncer posterior al trasplante de células madre ha sido una preocupación, ya que estas células pueden proliferar durante períodos prolongados, tener una gran vitalidad y resistir la apoptosis. El riesgo de formación de tumores a partir de MSCs debe investigarse más a fondo y observarse en entornos clínicos con tiempos de seguimiento más prolongados. Aunque algunos estudios han demostrado que la terapia con células madre parece ser segura en general, existe la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados aleatorios estratificados por función hepática y estadio de fibrosis, ya que algunos pacientes con enfermedad hepática terminal pueden tener mayor riesgo de sufrir efectos adversos.[58,59]

Es importante considerar que no existe un protocolo homogéneo para la terapia con células madre y la mayoría de los estudios indican que las MSCs son la mejor opción, pero existen diferentes

fuentes potenciales. La selección de la fuente óptima de MSCs (p. ej., derivadas de la médula ósea o del tejido adiposo), la dosificación y el protocolo de administración con el momento preciso de la administración de las MSCs siguen siendo áreas de investigación.

Referencias

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30266282.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207. PMID: 29653741.
4. Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, Chen CT, Shih YR, Fang SC, et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. Gastroenterology. 2008 Jun;134(7):2111-21, 2121.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.015. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18455168; PMCID: PMC3086672.
5. Li S, Wang J, Jiang B, Jiang J, Luo L, Zheng B, et al. Mesenchymal stem cells derived from different perinatal tissues donated by same donors manifest variant performance on the acute liver failure model in mouse. Stem Cell Res Ther. 2022 Jun 3;13(1):231. doi: 10.1186/s13287-022-02909-w. PMID: 35659084; PMCID: PMC9166497.
6. Ding HR, Wang JL, Tang ZT, Wang Y, Zhou G, Liu Y, et al. Mesenchymal Stem Cells Improve Glycometabolism and Liver Regeneration in the Treatment of Post-hepatectomy Liver Failure. Front Physiol. 2019 Apr 10;10:412. doi: 10.3389/fphys.2019.00412. PMID: 31024348; PMCID: PMC6468048.
7. Gedaly R, Galuppo R, Daily MF, Shah M, Maynard E, Chen C, et al. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in liver cancer stem cells and hepatocellular carcinoma cell lines with FH535. PLoS One. 2014 Jun 18;9(6):e99272. doi: 10.1371/journal.pone.0099272. PMID: 24940873; PMCID: PMC4062395.
8. van der Helm D, Barnhoorn MC, de Jonge-Muller ESM, Molendijk I, Hawinkels LJAC, Coenraad MJ, van Hoek B, et al. Local but not systemic administration of mesenchymal stromal cells ameliorates fibrogenesis in regenerating livers. J Cell Mol Med. 2019 Sep;23(9):6238-6250. doi: 10.1111/jcmm.14508. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31245923; PMCID: PMC6714167.
9. Vištejnová L, Liška V, Kumar A, Křečková J, Vyčítal O, Brůha J, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Novel Porcine Model of Diffuse Liver Damage Induced by Repeated Biliary Obstruction. Int J Mol Sci. 2021 Apr 21;22(9):4304. doi: 10.3390/ijms22094304. PMID: 33919123; PMCID: PMC8122325.
10. Yadav P, Singh SK, Rajput S, Allawadhi P, Khurana A, Weiskirchen R, et al. Therapeutic potential of stem cells in regeneration of liver in chronic liver diseases: Current perspectives and future challenges. Pharmacol Ther. 2024 Jan;253:108563. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108563. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38013053.
11. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration. 2013;85(1):3-10. doi: 10.1159/000345615. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23257690.
12. El Agha E, Kramann R, Schneider RK, Li X, Seeger W, Humphreys BD, et al. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. Cell Stem Cell. 2017 Aug 3;21(2):166-177. doi: 10.1016/j.stem.2017.07.011. PMID: 28777943.
13. Hassan M, Nasr SM, Amin NA, El-Ahwany E, Zoheiry M, Elzallat M. Circulating liver cancer stem cells and their stemness-associated MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for viral hepatitis-induced liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Noncoding RNA Res. 2022 Dec 30;8(2):155-163. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.12.006. PMID: 36632614; PMCID: PMC9826835.
14. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al.. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1559-1569. doi: 10.1056/NEJMoa2029349. PMID: 34670043; PMCID: PMC8881985.
15. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;21(4):931-939.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.014. Epub 2022 May 2. PMID: 35513235; PMCID: PMC10792524.
16. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2017 Mar;66(3):610-618. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.011. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894795.
17. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. Hepatology. 2017 Jul;66(1):84-95. doi: 10.1002/hep.29113. Epub 2017 May 16. PMID: 28195363; PMCID: PMC7005915.
18. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1;62(3):289-297. doi: 10.1093/cid/civ860. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26417034.
19. Manole E, Niculite C, Lambrescu IM, Gaina G, Ioghen O, Ceafalan LC, et al. Macrophages and Stem Cells-Two to Tango for Tissue Repair? Biomolecules. 2021 May 6;11(5):697. doi: 10.3390/biom11050697. PMID: 34066618; PMCID: PMC8148606.
20. Setten E, Castagna A, Nava-Sedeño JM, Weber J, Carriero R, Reppas A, et al. Understanding fibrosis pathogenesis via modeling macrophage-fibroblast interplay in immune-metabolic context. Nat Commun. 2022 Oct 30;13(1):6499. doi: 10.1038/s41467-022-34241-5. PMID: 36310236; PMCID: PMC9618579.
21. Lurje I, Gaisa NT, Weiskirchen R, Tacke F. Mechanisms of organ fibrosis: Emerging concepts and implications for novel treatment strategies. Mol Aspects Med. 2023 Aug;92:101191. doi: 10.1016/j.mam.2023.101191. Epub 2023 May 24. PMID: 37236017.
22. Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):144-158. doi: 10.1038/s41581-019-0110-2. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692665.
23. Hartwig V, Dewidar B, Lin T, Dropmann A, Ganss C, Kluth MA, et al. Human skin-derived ABCB5+ stem cell injection improves liver disease parameters in Mdr2KO mice. Arch Toxicol. 2019 Sep;93(9):2645-2660. doi: 10.1007/s00204-019-02533-3. Epub 2019 Aug 21. Erratum in: Arch Toxicol. 2019 Dec;93(12):3669-3670. PMID: 31435712.
24. Xu Y, Wang J, Ren H, Dai H, Zhou Y, Ren X, et al. Human endoderm stem cells reverse inflammation-related acute liver failure through cystatin SN-mediated inhibition of interferon signaling. Cell Res. 2023 Feb;33(2):147-164. doi: 10.1038/s41422-022-00760-5. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36670290; PMCID: PMC9892047.
25. He Y, Guo X, Lan T, Xia J, Wang J, Li B, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve the function of liver in rats with acute-on-chronic liver failure via downregulating Notch and Stat1/Stat3 signaling. Stem Cell Res Ther. 2021 Jul 13;12(1):396. doi: 10.1186/s13287-021-02468-6. Erratum in: Stem Cell Res Ther. 2022 Feb 7;13(1):65. PMID: 34256837; PMCID: PMC8278604.
26. King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy. Stem Cell Res Ther. 2014 Jul 7;5(4):85. doi: 10.1186/scrt474. PMID: 25157428; PMCID: PMC4097842.
27. Ko S, Russell JO, Molina LM, Monga SP. Liver Progenitors and

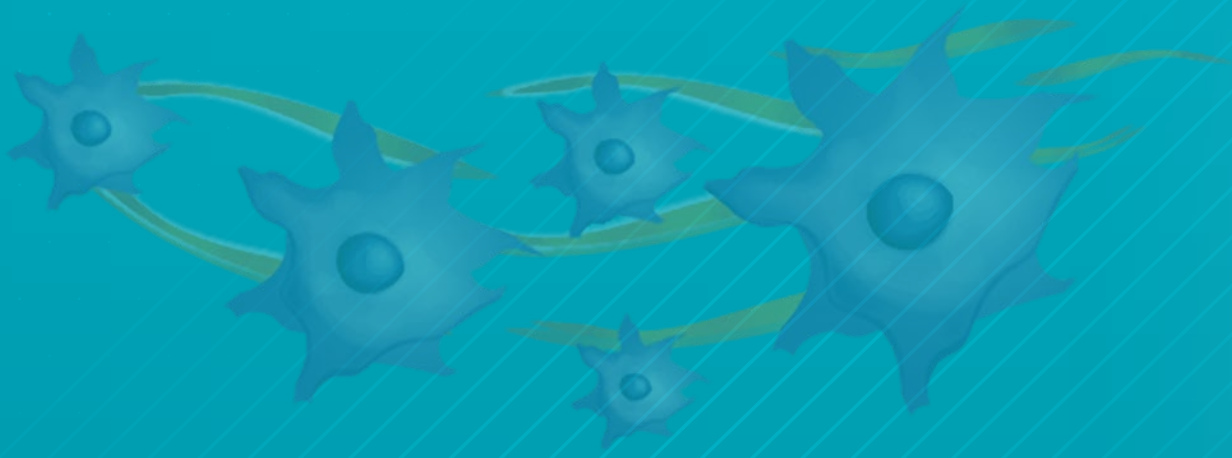
Adult Cell Plasticity in Hepatic Injury and Repair: Knowns and Unknowns. Annu Rev Pathol. 2020 Jan 24;15:23-50. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032824. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399003; PMCID: PMC7212705.
28. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet. 1970 Oct;3(4):393-403. doi: 10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x. PMID: 5523063.
29. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine [citado 2024 Mar 27]. Available in: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Liver%20Diseases&term=Mesenchymal%20Stem%20Cells
30. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. NPJ Regen Med. 2019 Dec 2;4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6. PMID: 31815001; PMCID: PMC6889290.
31. King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy. Stem Cell Res Ther. 2014 Jul 7;5(4):85. doi: 10.1186/scrt474. PMID: 25157428; PMCID: PMC4097842.
32. Liu Q, Lv C, Huang Q, Zhao L, Sun X, Ning D, et al. ECM1 modified HF-MSCs targeting HSC attenuate liver cirrhosis by inhibiting the TGF-β/Smad signaling pathway. Cell Death Discov. 2022 Feb 8;8(1):51. doi: 10.1038/s41420-022-00846-4. PMID: 35136027; PMCID: PMC8827057.
33. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Organ Transplantation. Pharmaceutics. 2022 Apr 4;14(4):791. doi: 10.3390/pharmaceutics14040791. PMID: 35456625; PMCID: PMC9029865.
34. Overi D, Carpino G, Cardinale V, Franchitto A, Safarikia S, Onori P, et al. Contribution of Resident Stem Cells to Liver and Biliary Tree Regeneration in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2018 Sep 25;19(10):2917. doi: 10.3390/ijms19102917. PMID: 30257529; PMCID: PMC6213374.
35. Eom YW, Kang SH, Kim MY, Lee JI, Baik SK. Mesenchymal stem cells to treat liver diseases. Ann Transl Med. 2020 Apr;8(8):563. doi: 10.21037/atm.2020.02.163. PMID: 32775364; PMCID: PMC7347787
36. Bai ZM, Deng XD, Li JD, Li DH, Cao H, Liu ZX, et al. Arterially transplanted mesenchymal stem cells in a mouse reversible unilateral ureteral obstruction model: in vivo bioluminescence imaging and effects on renal fibrosis. Chin Med J (Engl). 2013;126(10):1890-4. PMID: 23673105.
37. Nasir GA, Mohsin S, Khan M, Shams S, Ali G, Khan SN, et al. Mesenchymal stem cells and Interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice. J Transl Med. 2013 Mar 26;11:78. doi: 10.1186/1479-5876-11-78. PMID: 23531302; PMCID: PMC3636128.
38. Huang S, Lu G, Wu Y, Jirigala E, Xu Y, Ma K, et al. Mesenchymal stem cells delivered in a microsphere-based engineered skin contribute to cutaneous wound healing and sweat gland repair. J Dermatol Sci. 2012 Apr;66(1):29-36. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.02.002. Epub 2012 Feb 18. Erratum in: J Dermatol Sci. 2012 May;66(2):169-70. PMID: 22398148.
39. Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/β-catenin pathway. Stem Cell Res Ther. 2019 Mar 18;10(1):98. doi: 10.1186/s13287-019-1204-2. PMID: 30885249; PMCID: PMC6421647.
40. Liu P, Mao Y, Xie Y, Wei J, Yao J. Stem cells for treatment of liver fibrosis/cirrhosis: clinical progress and therapeutic potential. Stem Cell Res Ther. 2022 Jul 26;13(1):356. doi: 10.1186/s13287-022-03041-5. PMID: 35883127; PMCID: PMC9327386.
41. Li TT, Wang ZR, Yao WQ, Linghu EQ, Wang FS, Shi L. Stem Cell Therapies for Chronic Liver Diseases: Progress and Challenges. Stem Cells Transl Med. 2022 Sep 21;11(9):900-911. doi: 10.1093/stcltm/szac053. PMID: 35993521; PMCID: PMC9492280.
42. Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. Cell Stem Cell. 2022 Nov 3;29(11):1515-1530. doi: 10.1016/j.stem.2022.10.001. PMID: 36332569.
43. Wang H, Mehal W, Nagy LE, Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. Cell Mol Immunol. 2021 Jan;18(1):73-91. doi: 10.1038/s41423-020-00579-3. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268887; PMCID: PMC7852578.
44. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. Exp Hematol. 2009 Dec;37(12):1445-53. doi: 10.1016/j.exphem.2009.09.004. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19772890; PMCID: PMC2783735.
45. Na J, Song J, Kim HH, Seok J, Kim JY, Jun JH, Kim GJ. Human placenta-derived mesenchymal stem cells trigger repair system in TAA-injured rat model via antioxidant effect. Aging (Albany NY). 2020 Dec 26;13(1):61-76. doi: 10.18632/aging.202348. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33406506; PMCID: PMC7835021.
46. Cho KA, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells restore CCl4-induced liver injury by an antioxidative process. Cell Biol Int. 2012;36(12):1267-74. doi: 10.1042/CBI20110634. PMID: 23035905.
47. Wang H, Yao W, Wang Y, Dong H, Dong T, Zhou W, et al. Meta-analysis on last ten years of clinical injection of bone marrow-derived and umbilical cord MSC to reverse cirrhosis or rescue patients with acute-on-chronic liver failure. Stem Cell Res Ther. 2023 Sep 23;14(1):267. doi: 10.1186/s13287-023-03494-2. PMID: 37742014; PMCID: PMC10518116.
48. Lu W, Qu J, Yan L, Tang X, Wang X, Ye A, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Stem Cell Res Ther. 2023 Oct 20;14(1):301. doi: 10.1186/s13287-023-03518-x. PMID: 37864199; PMCID: PMC10590028.
49. Kim JK, Kim SJ, Kim Y, Chung YE, Park YN, Kim HO, Kim JS, Park MS, Sakaida I, Kim DY, Lee JI, Ahn SH, Lee KS, Han KH. Long-Term Follow-Up of Patients After Autologous Bone Marrow Cell Infusion for Decompensated Liver Cirrhosis. Cell Transplant. 2017 Jun 9;26(6):1059-1066. doi: 10.3727/096368917X694778. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120743; PMCID: PMC5657748.
50. Zhao DC, Lei JX, Chen R, Yu WH, Zhang XM, Li SN, Xiang P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats. World J Gastroenterol. 2005 Jun 14;11(22):3431-40. doi: 10.3748/wjg.v11.i22.3431. PMID: 15948250; PMCID: PMC4315999.
51. Chang YJ, Liu JW, Lin PC, Sun LY, Peng CW, Luo GH, Chen TM, Lee RP, Lin SZ, Harn HJ, Chiou TW. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. Life Sci. 2009 Sep 23;85(13-14):517-25. doi: 10.1016/j.lfs.2009.08.003. Epub 2009 Aug 15. PMID: 19686763.
52. Lin SZ, Chang YJ, Liu JW, Chang LF, Sun LY, Li YS, Luo GH, Liao CH, Chen PH, Chen TM, Lee RP, Yang KL, Harn HJ, Chiou TW. Transplantation of human Wharton's Jelly-derived stem cells alleviates chemically induced liver fibrosis in rats. Cell Transplant. 2010;19(11):1451-63. doi: 10.3727/096368910X514198. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20587139.
53. Huang KC, Chuang MH, Lin ZS, Lin YC, Chen CH, Chang CL, Huang PC, Syu WS, Chiou TW, Hong ZH, Tsai YC, Harn HJ, Lin PC, Lin SZ. Transplantation with GXHPC1 for Liver Cirrhosis: Phase 1 Trial. Cell Transplant. 2019 Dec;28(1_suppl):100S-111S. doi: 10.1177/0963689719884885. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31722556; PMCID: PMC7016466.
54. Jang YO, Kim YJ, Baik SK, Kim MY, Eom YW, Cho MY, Park HJ, Park SY, Kim BR, Kim JW, Soo Kim H, Kwon SO, Choi EH, Kim YM. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. Liver Int. 2014 Jan;34(1):33-41. doi: 10.1111/liv.12218. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23782511.
55. Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, Hwang SG, Kim DJ, Lee BS, Lee SH, Kim HS, Jang JY, Lee CH, Kim BS, Jang YO, Cho MY, Jung ES, Kim YM, Bae SH, Baik SK. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. Hepatology. 2016 Dec;64(6):2185-2197. doi: 10.1002/hep.28693. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27339398.
56. Alfaifi M, Eom YW, Newsome PN, Baik SK. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases. J Hepatol. 2018 Jun;68(6):1272-1285. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.030. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29425678.
57. de Miguel MP, Prieto I, Moratilla A, Arias J, Aller MA. Mesenchymal Stem Cells for Liver Regeneration in Liver Failure: From Experimental Models to Clinical Trials. Stem Cells Int. 2019 May 2;2019:3945672. doi: 10.1155/2019/3945672. PMID: 31191671; PMCID: PMC6525815.
58. Lanthier N, Lin-Marq N, Rubbia-Brandt L, Clément S, Goossens N, Spahr L. Autologous bone marrow-derived cell transplantation

in decompensated alcoholic liver disease: what is the impact on liver histology and gene expression patterns? Stem Cell Res Ther. 2017 Apr 18;8(1):88. doi: 10.1186/s13287-017-0541-2. PMID: 28420441; PMCID: PMC5395856.

59. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, Ashrafi M, Abdollahzadeh L, Akhlaghpoor S, Bashtar M, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. Liver Int. 2013 Nov;33(10):1490-6. doi: 10.1111/liv.12228. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23763455.
60. Huai Q, Zhu C, Zhang X, Dai H, Li X, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cells and their extracellular vesicles in liver diseases: insights on their immunomodulatory roles and clinical applications. Cell Biosci. 2023 Sep 5;13(1):162. doi: 10.1186/s13578-023-01122-3. PMID: 37670393; PMCID: PMC10478279.
61. Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. Bone Marrow Transplant. 2019 Aug;54(Suppl 2):789-792. doi: 10.1038/s41409-019-0616-z. PMID: 31431712.
62. Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. Bone Marrow Transplant. 2019 Aug;54(Suppl 2):789-792. doi: 10.1038/s41409-019-0616-z. PMID: 31431712.
63. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. Stem Cell Res Ther. 2020 Sep 3;11(1):377. doi: 10.1186/s13287-020-01895-1. PMID: 32883343; PMCID: PMC7469278.
64. Takeuchi S, Tsuchiya A, Iwasawa T, Nojiri S, Watanabe T, Ogawa M, et al. Small extracellular vesicles derived from interferon-γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis. NPJ Regen Med. 2021 Mar 30;6(1):19. doi: 10.1038/s41536-021-00132-4. PMID: 33785758; PMCID: PMC8010072.
65. Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, Lu L. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. J Cell Mol Med. 2017 Oct;21(10):2491-2502. doi: 10.1111/jcmm.13170. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28382720; PMCID: PMC5618698.
66. Villa C, Erratico S, Razini P, Fiori F, Rustichelli F, Torrente Y, et al. Stem cell tracking by nanotechnologies. Int J Mol Sci. 2010 Mar 12;11(3):1070-81. doi: 10.3390/ijms11031070. PMID: 20480000; PMCID: PMC2869236.

Sistemas Intersistemas

EDITORES



CELL PHARMA