

Fibrogénesis hepática: perspectivas de tratamiento

RAMÓN BATALLER

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. España.

Las enfermedades crónicas del hígado de cualquier etiología se asocian a un depósito progresivo de colágeno, un proceso denominado fibrosis hepática¹. La asociación de fibrosis hepática difusa y nódulos de regeneración constituye la cirrosis hepática. La fibrosis hepática es, pues, un paso previo y necesario para el desarrollo de una cirrosis establecida. Las consecuencias clínicas de la fibrosis hepática avanzada son la hipertensión portal y la insuficiencia hepática. Además, la fibrosis hepática favorece el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En la actualidad, la maniobra terapéutica más eficaz para evitar el progreso de la fibrosis hepática, o incluso para revertir su curso, consiste en la eliminación del agente causante de la hepatopatía². Sin embargo, en numerosos casos (p. ej., en pacientes con hepatitis C crónica que no responde al tratamiento con interferón y ribavirina) esta

maniobra no es posible. En la actualidad, la mayoría de estos pacientes son controlados periódicamente sin que se les administren medicamentos antifibrogénicos. Sin embargo, avances recientes en el conocimiento de la patogenia de la fibrosis hepática han permitido identificar fármacos antifibrogénicos que se están probando en pacientes con hepatopatías crónicas². En este artículo revisamos la historia natural y la patogenia de la fibrosis hepática, así como las posibilidades terapéuticas para estos pacientes.

Historia natural

El diagnóstico de fibrosis hepática se basa en el estudio histológico realizado mediante biopsia hepática³. Las escalas más utilizadas para cuantificar el grado de fibrosis son el índice de Knodell y, más recientemente, la escala METAVIR. Esta última estima la intensidad de la fibrosis en cinco grados progresivos, que van desde el F0 (ausencia de fibrosis) hasta el F4 (presencia de cirrosis). Sin embargo, en la práctica clínica, no está justificada la realización de biopsias hepáticas repetidas para el seguimiento de la progresión de la fibrosis. Los métodos no invasivos para la evaluación del grado de fibrosis hepática podrían representar, en el futuro, una alternativa para el seguimiento de estos pacientes. Estos métodos incluyen marcadores serológicos de afectación hepática o de fibrogénesis activa (p. ej., albúmina y procolágeno III, respectivamente), así como pruebas de imagen de gran sensibilidad (como la resonancia magnética)⁴. La evolución de la fibrosis hepática es un proceso muy lento en la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica por virus C; el tiempo medio de evolución a cirrosis es de 30 años⁵ (fig. 1). Los factores que se asocian a una evolución más rápida de la fibrosis incluyen factores genéticos, la edad superior a 40 años en el momento de adquisición de la infección, el consumo de alcohol superior a 50 g/día, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el sexo masculino^{6,7} (tabla 1). Otros factores, como la carga viral, el genotipo del virus C, las concentraciones de aminotransferasas, el modo de infección o el grado de inflamación en la biopsia hepática no parecen influir el grado de progresión de la fibrosis. Los pacientes que poseen varios de estos factores pronósticos pueden evolucionar a cirrosis en menos de 10 años tras la infección por el virus C; se les denomina "fibrosadores rápidos". Otros pacientes progresan de manera espontánea a cirrosis en un período de 20-30 años y se

Puntos clave

- La fibrosis hepática es la acumulación de colágeno que se observa en las enfermedades hepáticas crónicas de cualquier etiología. Su diagnóstico requiere una biopsia hepática en la mayoría de los casos.
- La activación de células estrelladas hepáticas es un paso clave en la patogenia de la cirrosis hepática. La inhibición de la proliferación de estas células es la diana terapéutica de la mayoría de fármacos antifibróticos hepáticos.
- Contrariamente a lo que se pensaba, la fibrosis hepática avanzada es potencialmente reversible cuando se elimina el agente causal.
- La inhibición de la angiotensina II es la maniobra terapéutica más prometedora para los pacientes con fibrosis hepática. Sin embargo, su indicación no estará bien establecida hasta que se compruebe su eficacia en estudios clínicos controlados.
- El ácido ursodesoxicólico disminuye la progresión de la fibrosis en enfermedades colestásicas crónicas, en especial la cirrosis biliar primaria.

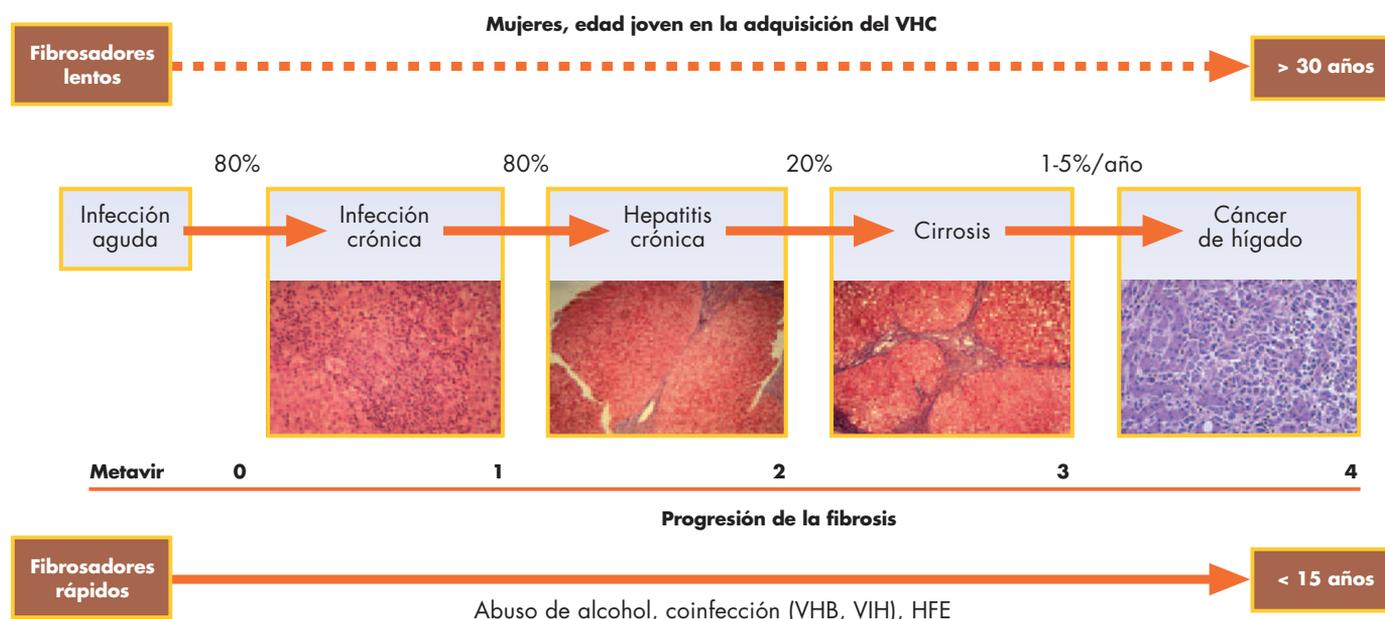


Figura 1. Historia natural de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

consideran “fibrosadores intermedios”. Por último, hay pacientes que no progresan a cirrosis incluso después de un seguimiento superior de 50 años; se denominan “fibrosadores lentos”. En los pacientes con hepatopatía avanzada por virus C que se han sometido a un trasplante de hígado, la fibrosis hepática evoluciona de una forma más rápida y desarrolla una hepatitis crónica de curso agresivo.

Bases patogénicas

La fibrosis hepática es consecuencia de un proceso de reparación tisular que aparece ante una afectación hepatocelular mantenida en la que intervienen, de manera activa, diversos tipos celulares y citocinas profibrogénicas⁸. Si la necrosis hepática se mantiene, el proceso reparativo se perpetúa. Con el tiempo, la capacidad de regeneración hepática disminuye, mientras que aumenta considerablemente la producción de matriz extracelular, que se deposita de manera desorganizada en el lobulillo hepático. Las células estrelladas hepáticas (*Hepatic Stellate Cells*, HSC) son el principal tipo celular responsable del exceso de síntesis de colágeno en el hígado fibrótico¹. En el hígado normal, la función más importante de las HSC es el almacenamiento de la vitamina A. En el curso de las hepatopatías crónicas, las HSC experimentan una transformación fenotípica o “activación celular” que se caracteriza por la adquisición de funciones típicas de los miofibroblastos, como la contractilidad celular y la secreción de citocinas proinflamatorias y de matriz extracelular. Las HSC activadas migran y proliferan en los focos de necrosis hepatocelular, donde depositan matriz extracelular y participan en el reclutamiento de células inflamatorias. Por tanto, el proceso de “activación” de las HSC se considera un episodio clave en la patogenia de la fibrosis hepática⁹. Las sustancias que regulan la transformación fenotípica y la prolife-

ración de las HSC en los focos de reparación tisular derivan, en su mayoría, de los hepatocitos afectados, de las células de Kupffer activadas y del propio infiltrado inflamatorio. Así, diversos factores de crecimiento (el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF] o el factor de crecimiento transformador tipo β [TGF- β]) y sustancias vasoactivas (trombina, angiotensina II y endotelina 1) contribuyen a la acumulación de HSC activadas y ejercen, por tanto, una acción profibrogénica en las hepatopatías crónicas¹⁰. La modulación farmacológica de estas citocinas y/o de sus vías intracelulares atenúa la progresión de fibrosis en diversos modelos experimentales, ya que evita la acumulación de HSC activadas en el hígado.

Tratamiento

La eliminación del agente causal de la hepatopatía es el tratamiento más eficaz para los pacientes con fibrosis hepática². Esta maniobra evita la progresión de la fibrosis en la mayoría de los casos y, cuando se instaura en estadios precoces, puede revertir por completo la fibrosis y restaurar la histología hepática normal. Así, la curación de la hepatitis por virus B o C, la abstinencia alcohólica en pacientes con hepatopatía de origen alcohólico, el tratamiento inmunosupresor en la hepatitis autoinmune, la descompresión biliar en pacientes con fibrosis secundaria a obstrucción biliar o la depleción de hierro en pacientes con hemocromatosis frenan la progresión de la fibrosis y en algunos casos se asocian a su resolución¹¹⁻¹³. No se sabe con exactitud en qué momento evolutivo de la fibrosis hepática las lesiones son irreversibles a pesar de eliminar el agente causal. Existen descripciones aisladas de resolución parcial de las lesiones fibróticas en pacientes con cirrosis establecida, lo que sugiere que incluso en los casos avanzados la fibrosis hepática no es un proceso irreversible.

Existen numerosos compuestos antifibrogénicos con potencial uso en pacientes con hepatopatías crónicas. La mayoría de estos fármacos son eficaces en modelos experimentales de fibrosis hepática, pero su eficacia y seguridad no se han evaluado en estudios clínicos controlados². Los fármacos que interfieren con la síntesis y acción de la angiotensina II son los más prometedores para tratar la fibrosis hepática¹⁴⁻¹⁶. Estos fármacos son seguros, relativamente baratos y se han mostrado eficaces en la fibrosis cardíaca y/o renal¹⁷. En la actualidad se están evaluando en pacientes con hepatopatías crónicas. Diversos fármacos antioxidantes (fosfatidilcolina, s-adenosilmetionina) se han mostrado eficaces en estudios experimentales, en especial en la hepatopatía alcohólica^{18,19}. El interferón, además de su acción antiviral, tiene propiedades antifibrogénicas²⁰. Por ello, se ha sugerido su uso prolongado en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, tiene un elevado coste y numerosos efectos secundarios. El ácido ursodesoxicólico es un fármaco barato cuyo uso no se asocia a efectos secundarios y que tiene acción antifibrogénica en las enfermedades colestásicas crónicas, como la cirrosis biliar

primaria²¹. Por último, se ha demostrado que algunas hierbas tradicionales de uso común en la medicina popular poseen propiedades antifibrogénicas hepáticas²². Su uso continuado en pacientes hepatópatas podría asociarse a toxicidad hepática.

Conclusión

Durante los últimos años, se han realizado importantes avances en el conocimiento de la patogenia e historia natural de la fibrosis hepática. Estos avances han permitido el diseño de tratamientos con el objetivo de enlentecer o incluso revertir la progresión de la fibrosis en los pacientes con hepatopatías crónicas. Los fármacos más prometedores son los antagonistas de la angiotensina II y los antioxidantes. Los próximos años dispondremos de los resultados de varios estudios controlados que están evaluando la seguridad y la eficacia de estos fármacos.

Tabla 1. Factores asociados a una mayor progresión de la fibrosis hepática en diversos tipos de hepatopatías

Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C	
Edad de adquisición de la infección superior a 40 años	
Consumo de alcohol superior a 50 g/día	
Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana	
Sexo masculino	
Concentraciones elevadas de alaninaminotransferasa	
Presencia de fibrosis en el diagnóstico	
Actividad necroinflamatoria intensa en el diagnóstico	
Hepatopatía alcohólica	
Episodios de hepatitis alcohólica aguda	
Persistencia del consumo abusivo de alcohol	
Sexo femenino	
Esteatohepatitis no alcohólica	
Edad avanzada	
Obesidad grave	
Diabetes mellitus tipo 2	
Cociente AST/ALT > 1	
Heterocigoto para la mutación del gen de la hemocromatosis (Cys282Tyr)	
Índice elevado de saturación de transferrina	
Hepatitis autoinmune	
Hepatitis autoinmune tipo II (anticuerpos anti-LKM positivos)	
Sin respuesta al tratamiento inmunosupresor	
Exacerbaciones frecuentes	

Bibliografía



- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S38-53.
2. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of hepatic fibrosis. *Semin Liver Dis* 2001;21:437-51.
3. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:196-200.
4. Oh S, Afidhal NH. Hepatic fibrosis: are any of the serum markers useful? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:12-8.
5. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
6. 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;349:825-32.
7. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, Opolon P, Le Charpentier Y, Poynard T. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: a case-control study. The MULTIVIRC group. *Hum Pathol* 2000;31:69-74.
8. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
9. Bataller R, Ginès P. Nuevas perspectivas terapéuticas en la fibrosis hepática: bases patogénicas. *Med Clin (Barc)* 2002;118:339-46.
10. Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, Görbig MN, García-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-56.
11. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
12. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418-23.
13. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-5.
14. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-50.
15. Yoshiji H, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, et al. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates liver enzyme-altered preneoplastic lesions and fibrosis development in rats. *J Hepatol* 2002;37:22-30.

16. Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;121:148-55.
17. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002;113:409-18.
18. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyethylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol* 1996;24:604-13.
19. Mato JM, Camara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30: 1081-9.
20. Arif A, Levine RA, Sanderson SO, Bank L, Velu RP, Shah A, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2003;48:1425-30.
21. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-9.
22. Nan JX, Park EJ, Kang HC, Park PH, Kim JY, Sohn DH. Anti-fibrotic effects of a hot-water extract from *Salvia miltiorrhiza* roots on liver fibrosis induced by biliary obstruction in rats. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:197-204.

Bibliografía recomendada

Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38 (Suppl 1):S38-53.

Se trata de una revisión amplia y actualizada de las bases celulares y moleculares de la fibrosis hepática, así como de aspectos clínicos, como el diagnóstico y tratamiento.

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;349:825-32.

Este estudio fue el primero bien diseñado y con un gran número de pacientes que investigó la influencia de algunos factores, como el sexo, la edad de adquisición de la infección y el consumo alcohólico, en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica.

Bataller R, Ginès P. Nuevas perspectivas terapéuticas en la fibrosis hepática: bases patogénicas. *Med Clin (Barc)* 2002;118:339-46.

Una de las pocas revisiones de las bases patogénicas y perspectivas terapéuticas de la fibrosis hepáticas escritas en castellano.

Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32: 1196-9.

Un estudio controlado que demuestra la utilidad del ácido ursodesoxicólico para disminuir la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con cirrosis biliar primaria.