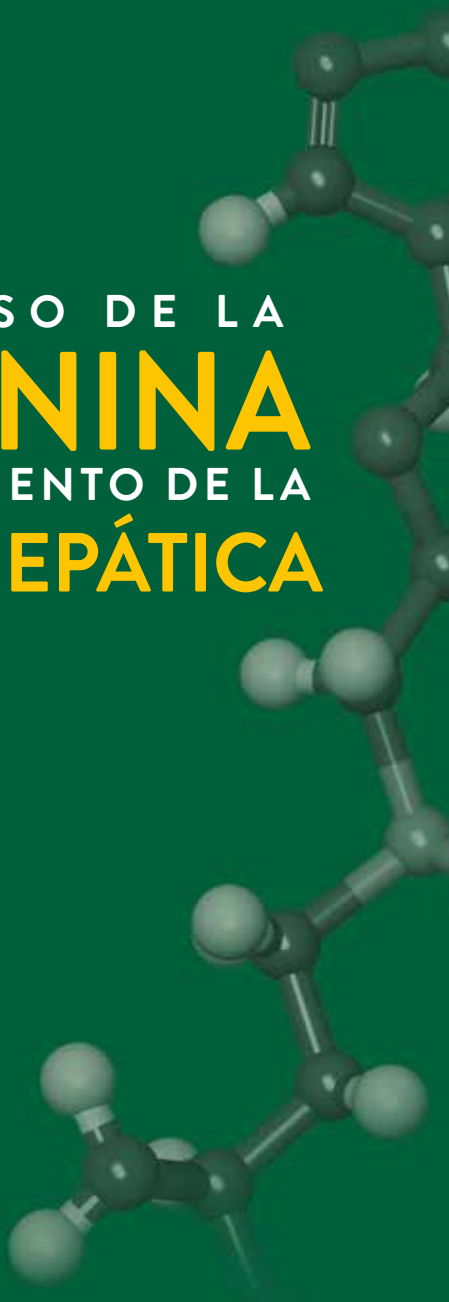
Abbott

USO DE LA ADEMETIONINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA



DR. JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS
COORDINADOR

Intersistemas Editores

FP: 05037822-F

USO DE LA

ADEMETIONINA

EN EL TRATAMIENTO DE LA

INSUFICIENCIA **HEPÁTICA**

FP: 05037822-F

Uso de la ademetionina en el tratamiento de la insuficiencia hepática

Copyright © 2022 / Intersistemas S.A. de C.V.

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

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-071-5

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

Cuidado de la Edición: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer
Jefe de Diseño: LDG Edgar Romero Escobar
Diseño y Formación: LDG. Marcela Solís Mendoza
Gerente de Producción y Control de Calidad: MDPE Alejandra Martínez Austria

Impreso en México / Printed in Mexico

FP: 05037822-F

COORDINADOR

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

AUTORES

Dra. Ceriolith Tenorio Flores
Dr. Jorge Arturo Ocampo Ramírez
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dr. José Luis Pérez Hernández
Dra. Fátima Higuera de la Tijera
Dra. Scherezada María Isabel Mejia Loza
Dr. Mauricio Castillo Barradas
Dra. Graciela Elia Castro Narro
Dr. Juan Francisco Javier Rivera Ramos
Dr. Juan Miguel Abdo Francis

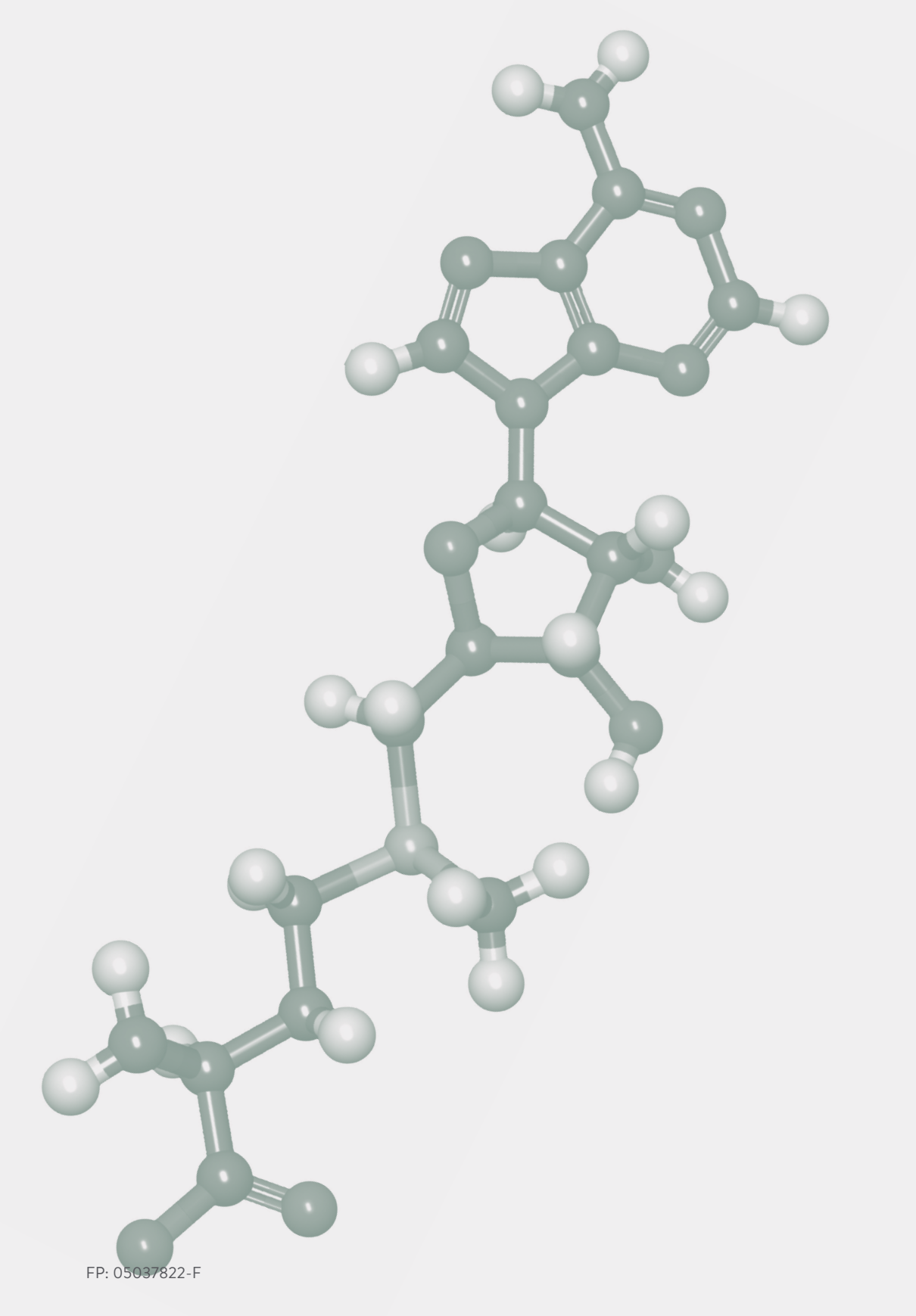
FP: 05037822-F

FP: 05037822-F

CONTENIDO

1. Panorama Epidemiológico de la Enfermedad Hepática crónica en México, ***7***
2. Funciones biológicas del ciclo de la metionina, ***15***
3. Alteraciones del metabolismo de la metionina en la enfermedad hepática, ***27***
4. Efectos del alcohol sobre el metabolismo hepático, ***33***
5. La enfermedad hepática de origen metabólico (antes EHNA), ***41***
6. La enfermedad hepática secundaria a fármacos y herbolaria, ***51***
7. Ademetionina y colestasis, ***65***
8. El papel de S-adenosilmetionina (SAMe) en el balance del estrés oxidativo y en hepatitis viral, ***71***
9. Evidencias del uso de S-adenosilmetionina en la enfermedad hepática, ***77***
10. Resultados del panel de expertos para el uso de la ademetionina en la enfermedad hepática, ***89***

FP: 05037822-F



FP: 05037822-F

CAPÍTULO
1

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD **HEPÁTICA CRÓNICA** EN MÉXICO

Dra. Ceriolith Tenorio Flores

INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas México cursa con cambios en su estructura demográfica. Esto implica principalmente el envejecimiento poblacional derivado del incremento en la esperanza de vida que tiene como una de sus consecuencias el incremento en la prevalencia de enfermedades cronicodegenerativas aunado a una mayor "exposición ambiental". El término exposición ambiental hace referencia a las influencias externas como cambios en la alimentación (dietas altas en grasas, carbohidratos y alimentos ultraprocesados) y hábitos de consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, el acceso a plataformas de entretenimiento que favorecen el sedentarismo, entre otros.[1-3] Por otro lado, a esta exposición también se puede agregar la asociación con factores genéticos como el caso de polimorfismos que afectan el metabolismo de lípidos, la regulación de citosinas, mediadores de fibrosis y estrés oxidativo, así como factores infecciosos.[3] Es importante considerar que además de los factores antes mencionados, los factores étnicos juegan un papel importante en el desarrollo de algunas hepatopatías. Por ejemplo, la población latina tiende a cursar más con hepatopatía grasa no alcohólica en comparación con los caucásicos o afroamericanos.[3] Todos estos factores se ven reflejados en un número creciente de padecimientos hepáticos que culminan en la insuficiencia hepática, su etapa terminal cirrosis, y la complicación más grave, hepatocarcinoma.

El interés por conocer la epidemiología de las enfermedades cobra importancia por el impacto individual y además por el impacto económico derivado de mayor demanda de los servicios de salud y la afectación en la productividad por discapacidad.

Hasta antes de 2010 las enfermedades hepáticas ocuparon el quinto lugar como causa de muerte en nuestro país,[2] y constituían la segunda causa de muerte en personas de 35 a 55 años. Para el año 2016 las hepatopatías ascendieron un lugar y se

FP: 05037822-F

colocaron como la cuarta causa de muerte en México.[2] Las causas registradas principalmente son hepatopatía por alcohol e infección por virus de hepatitis C.

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)

México es un país con una de las mayores prevalencias en obesidad y diabetes en el mundo. Generalmente la población que cursa con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en México tiene control glucémico deficiente y se combina con otros factores como hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia (DLP). El Perfil Nacional de Riesgos señala que la DM fue causa directa o indirecta en por lo menos un tercio de todas las defunciones ocurridas en personas entre 35 y 74 años.[4] Al estudiar las causas de defunción entre pacientes diabéticos se reportó que el 75 % fallecen por crisis diabéticas agudas o enfermedad renal. Existen condiciones que confieren mayor riesgo de morir en estos pacientes, tales como enfermedad cardiaca, cerebrovascular, vascular e infecciones. Sin embargo, de acuerdo con esta publicación, la DM no se asoció con mortalidad por cirrosis, EPOC o cáncer.

A nivel mundial se ha considerado una prevalencia del 20 al 30 % para EHGNA y del 2.7 al 12.2 % para esteatohepatitis grasa no alcohólica (NASH), que se considera actualmente la enfermedad hepática crónica más común.[5] En el continente americano existen pocos estudios relacionados con la prevalencia, siendo el caso que los que existen se realizaron en poblaciones determinadas y no en población abierta. Por otro lado, existe gran variabilidad metodológica en los estudios publicados, por lo que la prevalencia exacta en nuestro continente se desconoce.

Si se estimara la prevalencia de EHGNA con base en la obesidad, en México sería cercana al 26 %.[3]

En el estudio publicado por López-Velázquez y colaboradores se hace referencia a 3 estudios en México en donde se reporta prevalencia del 15.7 al 82.9 % en EHGNA identificada mediante ultrasonografía (US),[3] mientras que Ortega-Chavarría la reporta en el 28.65 % en población abierta, identificada también por este método de imagen.[6]

En el estudio publicado hace una década por Castro-Martínez y colaboradores,[7] se reportó prevalencia para EHGNA del 82.9 % (86.9 % hombres y 76.1 % mujeres) en un grupo de 193 pacientes con síndrome metabólico, identificada mediante US. Por otro lado, Álvarez-Martínez[8] reportó prevalencia para NASH del 4.54 % en un grupo de pacientes con síndrome metabólico, diagnosticado mediante biopsia. Mientras que Roesch F,[9] estratificó a pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con peso y DM concomitante, encontró mayor prevalencia para EHGNA en los grupos con obesidad (14.15 %) y DM (28 %).

HEPATITIS B

Hasta 2015 se estimaba que existían 257 millones de personas infectadas por el virus de hepatitis B en el mundo,[10] en el año 2016 el 9 % sabían que estaban infectadas[10,11] y en 2015 de las personas infectadas únicamente el 8 % recibió tratamiento.[10]

FP: 05037822-F

En el periodo 2010–2020 se registraron 7746 casos[12] de hepatitis B en México (en promedio 737 casos anuales),[13] se observa una tendencia a la baja entre 2009-2017.[12,13] Aunque México se considera un área no endémica, la prevalencia real de esta infección se desconoce. Se ha informado sobre una seroprevalencia del 1.4 % de anticuerpos anti-VHBc,[14] aunque en poblaciones de alto riesgo como trabajadoras sexuales, se han registrado hasta en el 8.2 %.[15] En 2007 Valdespino y colaboradores[15] reportaron seroprevalencia del 3.3 % de anticuerpos anti VHBc y del 0.21 % en antígeno HBsAg. En 2011, se reportó una frecuencia del 2.82 % de HBsAg entre pacientes adultos con cirrosis hepática.[16]

Es la hepatitis viral que presenta la incidencia más baja, esto probablemente asociado a que se cuenta con vacuna efectiva incorporada al Esquema Nacional de Vacunación.[11,12]

HEPATITIS C

Hasta 2015 se estimaba que había aproximadamente 71 millones de personas infectadas por VHC en el mundo,[10] en 2017 se reportaron 1.75 millones de nuevos casos de infección crónica por VHC. Dentro de los objetivos de la OMS para 2030 se considera la eliminación de hepatitis B y C como problema de salud pública; sin embargo, esto requiere de una muy alta inversión económica.

En México, como resultado de dos encuestas nacionales de salud y estudios epidemiológicos, se consideró en 2011 prevalencia del 1.4 % entre adultos de 20 a 79 años y del 0.95 % para la población general,[17,18] mientras que en 2012 se reportó en el 0.30 % de adultos entre 20 a 49 años.[19] Por otro lado, Corona Lau y colaboradores[20] estimaron una prevalencia general del 0.39 %, esto a partir de pruebas gratuitas anuales realizadas por FUNDHEPA a población abierta con motivo del Día Mundial de la Hepatitis de 2007 a 2014. En el reporte de la Encuesta Nacional de Salud 2018-2019 se reportó una prevalencia nacional del 0.38 % para población general y del 0.23 % en población de 20 a 49 años.[19]

En cuanto a genotipos se distribuyeron en 1 (70.36 %), siendo más frecuente el 1b (32-41 %), 2 (21.77 %), 3 (7.18 %) y 4 (0.3 %)[18] de acuerdo con lo reportado en 2011.

En 2017 se aprobó el uso de antivirales de acción directa (AAD) en México por la COFEPRIS y para 2019 se integró la coalición para el estudio de la hepatitis C en México que ha desarrollado un programa nacional para la detección, tratamiento oportuno y seguimiento de pacientes con hepatitis C.[21] Esperemos ver resultados de esta intervención en algunos años.

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES

Existen pocos estudios mexicanos sobre epidemiología de este grupo de enfermedades. En 2016 Valdivia-Correa y colaboradores[22] llevaron a cabo la revisión de 785 biopsias realizadas de 2008 a 2013, en las que reportaron 67 casos de hepatopatías autoinmunes, la prevalencia reportada fue del 8.5 % constituida por hepatitis autoinmune (HAI) el 4.8 %, colangitis biliar primaria (CBP) el 2.1 %, colangitis esclerosante primaria (CEP) el 0.12 % y síndrome de sobreposición (SSP) el 1.4 %. Un comportamiento similar reportó Linda Muñoz-Espinosa[23] al realizar una revisión de 2982 pacientes valorados en la Clínica de

FP: 05037822-F

Hígado del Hospital Universitario de Monterrey, N.L de 1981 a enero de 2011 encontrando el 8.9 % que cursaron con hepatopatías autoinmunes distribuidos en HAI el 56 %, CBP el 27 % y SSP el 17 % con una prevalencia del 2 %, 1.17 % y 0.77 %, respectivamente. González-Huezo[24] en 2019 evaluó expedientes de 114 pacientes con CBP identificando únicamente 78 pacientes con datos completos y prevalencia del 94.8 % de anticuerpos antimitocondriales entre esta población, además el 62.8 % de ellos cursaron con uno u otros padecimientos autoinmunes.

Actualmente no existe un registro adecuado en cuanto a incidencia y prevalencia de hepatopatías de origen autoinmune. Si bien, algunos grupos de estudio han publicado estadísticas locales, se requiere un registro para conocer el impacto de estos padecimientos en la enfermedad hepática crónica a nivel nacional.

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

El alcohol es la sustancia de mayor uso alrededor del mundo. La OMS reporta que el mayor consumo se encuentra en Europa y América. En el continente americano la mayor prevalencia de consumo se registra en Canadá, Uruguay y Estados Unidos.[25]

Para el año 2018 se reportó en México el mayor consumo per cápita en los estados de Aguascalientes, Jalisco y Nuevo León. De acuerdo con el Boletín Epidemiológico de México al cierre de la semana 51 en 2021[26] se registraron 21 131 casos de intoxicación aguda por alcohol y 4005 casos de enfermedad hepática por alcohol.

La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, diseñada para conocer la prevalencia del consumo de drogas, alcohol y tabaco, en su reporte de 2016-2017 informó que el consumo de alcohol inicia en promedio a los 17.9 años y el número de bebidas consumidas para llegar al estado de ebriedad es de 8.7 copas (hombres 10.2 copas; mujeres 6.3 copas).[25] De acuerdo con el Informe del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones 2019 el alcohol, la marihuana y el tabaco persisten como las drogas de inicio y desde 2003 el alcohol fue la más reportada.[27]

CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis es la etapa final de distintas enfermedades hepáticas con complicaciones que constituyen gradualmente un problema de salud pública en nuestro país. De acuerdo con Roesch-Dietlen y colaboradores,[28] en un estudio realizado en 5 instituciones de salud en la ciudad de Veracruz, las principales causas de cirrosis fueron alcohol (47.8 %), hepatitis virales B/C (28.5 %), NASH (8.8 %), enfermedad autoinmune (4.4 %) y criptogénica (8.8 %). La edad media fue del 66.14 + 13.91 años y predominantemente en hombres (57.1 %). Con la llegada de tratamientos efectivos para infección por VHC y el incremento de enfermedades metabólicas, se han presentado cambios en cuanto a su etiología, aunque persiste el consumo de alcohol como causa principal, las infecciones virales crónicas han sido desplazadas progresivamente por la EHGNA.[29]

El anuario de morbilidad 1981-2019[30] informa que la edad promedio en la incidencia de cirrosis hepática alcohólica es entre la 5ª y 7ª décadas de la vida. Para el cierre de la semana epidemiológica 51 del año 2021 se registraron 4950 casos de cirrosis hepática alcohólica mientras que en el año 2020 se tuvieron 4087.[26]

FP: 05037822-F

HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial en hombres y la séptima en mujeres, con aumento en su incidencia mundial. El factor de riesgo más importante para esta condición es la cirrosis hepática,[31] menos del 20 % se desarrolla en hígado no cirrótico.[32] En México existen pocos datos epidemiológicos en relación con el hepatocarcinoma. Con el propósito de caracterizar una cohorte de 148 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en dos centros de tercer nivel,[33] en 2018 se publicó un artículo que señala predominio de esta condición en hombres (66.2 %) y edad promedio de 63.9 + 11.77 años (52 – 76 años), solo se documentó la patología de base en el 87.8 % de los pacientes, en quienes la principal causa de enfermedad hepática fue infección crónica por VHC y alcohol. En el 75.5 % de los casos se identificó un solo tumor localizado y en el 27.2 % múltiples lesiones o lesiones difusas. El tamaño promedio de los tumores detectados en el seguimiento fue de 4.5 cm. Solamente en 47 pacientes se determinó el grado de diferenciación: bien diferenciado el 16.9 %, moderadamente diferenciado el 12.2 % y pobremente diferenciado el 2.7 %; tres pacientes cursaron con hepatocarcinoma fibrolamelar. En cuanto a su estadificación se clasificaron con 3 escalas: Child Pugh (A: 60.1 %, B: 31.1 %, C: 8.1 %); ECOG (0: 51.4 %, 1: 22.3 %, 2: 15.5 %, 3 y 4: 8.8 %) y BCLC (A: 27.7 %, B: 18.9 %, C: 35.1 %, D: 17.6 %). También se reportó el tipo de tratamiento y la supervivencia, que fue mayor en los pacientes BCLC A.

EXPECTATIVAS

En un intento por proyectar la prevalencia de hepatopatías hacia el año 2050, una publicación del año 2005[34] consideró el incremento en la hepatopatía por EHGNA en el género femenino y por alcohol en hombres, así como el hepatocarcinoma como la tercera causa de hepatopatía. Resalta que esta proyección se realizó con base en las cifras de mortalidad a partir de 2005 por lustros, estimando un gran número de casos en hombres.

CONCLUSIONES

Aunque la epidemiología de las enfermedades hepáticas crónicas en México se ha mantenido estable durante los últimos 12 años, se requiere un mayor número de estudios relacionados con las diferentes hepatopatías. De no lograr intervenciones apropiadas sobre los principales factores de riesgo, la mortalidad relacionada con las enfermedades hepáticas se irá incrementando progresivamente.

El alcance de las hepatitis virales crónicas probablemente se subestima aunque la difusión sobre estos padecimientos y las medidas sanitarias públicas podrían disminuir notablemente los casos.

Dado que la cirrosis hepática es una etapa terminal de las hepatopatías crónicas, el impacto en la salud pública es considerable, y en la actualidad representa la 4ª causa de muerte en nuestra población. Es imperativo proponer y ampliar políticas públicas relacionadas con el trasplante hepático, considerando el incremento de casos que lo requieren como tratamiento definitivo y el costo catastrófico que implica.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, Junio 2021. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/665694/PanoEpi_ENT_2021.pdf
2. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, 2019. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud disponible en https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/pano-0MENT/panoepid ENT2019.pdf
3. López-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sáncjez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol 2014; 13(2): 166 – 178.
4. Perfil Nacional de Riesgos 2019. Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/545106/Perfil Nacional Riesgos 2019.pdf
5. Bernal – Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R y cols. Consenso mexicano en Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica. Rev Gastroenterol Mex 2019; 84(1):69 – 99.
6. Ortega-Chavarría MJ, Cornelio-Rodríguez G, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Prevalencia del hígado graso no alcohólico y su asociación con alteraciones bioquímicas en una población mexicana asintomática. Acta Med Grupo Ángeles 2020; 18(2): 127 – 132.
7. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, Escobedo-De la Peña J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. Cir 2012; 80: 128 – 133.
8. Álvarez-Martínez HE, Pérez-Campos E, Leyva-Bohórquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca. Gac Méd Méx 2005; 141(1):7 – 12.
9. Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuéllar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibaja C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas S, Uchino-Higueras V, Lagunas T, Carrasco-Arróniz MA, Soler-Leal B, León-Valdivieso J, Cid-Juárez S, Martínez JA. Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz. Rev Gastroenterol Mex 2006; 71(4): 446 – 452.
10. Global Hepatitis Report, 2017. World Health Organization. Disponible en https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-hepatitis-report-2017
11. García-Sepúlveda CA, Laguna-Meraz S, Panduro A. How far is Mexico from viral hepatitis global health sector strategy 2030 targets. Annals of Hepatology 2020, 19:123-125.
12. Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales, México 2020. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaria de Salud. Disponible en https//www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/615926/HepatitisViralesInformeAnual2020.pdf
13. Informe Epidemiológico Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales, México 2019. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Secretaría de Salud disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/574743/Informe_epidemiologico_hepatitis_virales_2019.pdf.
14. Silveira TF, Fonseca JC, Rivera L, et al. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. Rev Panam Salud Publica 1999; 6(6):378 – 383.
15. Valdespino JL, Conde-Gonzalez CJ, Olaiz-Fernandez G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. Salud Pública Mex 2007; 49 suppl 3:S404 – S411.

FP: 05037822-F

16. Abdo-Francis M, Torre A, Tenorio C, Ornelas E, Villasis A. Prevalencia de la hepatitis B en pacientes con cirrosis en México. Rev Med Hosp Gen Mex 2011; 74(1):16 – 20.
17. Kershenobich-Stalnikowitz D, Dehesa-Violante M, et al. Fundación Mexicana para la Salud Hepática. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. Salud Publica Mex 2011; 53 supl I:S61 – S67.
18. Kershenobch D, Razavi HA, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver Int 2011. ISSN 1478-3223. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x
19. Camalla M, Barrientos-Gutierrez T, Vidaña-Pérez D, y cols. Lancet Regional Health – Americas 2022; 8:100165 https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100165
20. Corona-Lau C, Muñoz L, Wolpert E, Aguilar LM, Dehesa M, Gutiérrez C, Kershenobich D. Hepatitis C Screening un the general population. Rev Inves Clin 2015; 67:104 – 8.
21. De la Torre-Rosas A, Kershenobich D, Svarch AE, López-Gatell H. Eliminating hepatitis C in Mexico: a primary health care approach. Clin Liv Dis 2021; 18(5):219 – 224.
22. Valdivia-Correa B, Chablé-Montero F, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Epidemiology of chronica autoinmune liver disease: A histopathological study in third-level hospital in Mexico City. Rev Invest Med Sur Mex 2016; 23(1):43 – 48.
23. Muñoz-Espinosa L, Alarcón G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E. Ávalos V, Villarreal G, Sentíes K, Puente D, Soto J, Esqueda B, Campos G, Martínez M, Jázquez J, Ramírez A, Reyes I, Kershenobich D, Montaño-Loza AJ. Performance of the international classifications criteria for autoinmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. Autoimmunity 2011; 44(7); 543- 548.
24. González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, Meléndez-Mercado C. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary colangitis. Rev Gastroenterol Mex 2019; 84(2):130 – 135.
25. Reséndiz-Escobar E, Bustos-Gamiño MC, Mujica-Salazar R et al. National trends in alcohol consumption in Mexico: results of the National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Consumption 2016 – 2017. Salud Mental 2018; 41(1): 7 – 15.
26. Boletín epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. Dirección General de Epidemiología. 52(38): semana 52 del 26 de diciembre de 2021 al 1 de enero de 2022. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/693135/sem52.pdf
27. INFORME SISVEA 2019 Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. CENTROS DE TRATAMIENTO NO GUBERNAMENTALES. Disponible en https://www. gob.mx/cms/uploads/attachment/file/682698/SISVEA2019_CTxNG.pdf
28. Roesch-Dietlen F, González-Santes M, Sánchez-Maza YJ, Díaz-Roesch F, Cano-Contreras AD, Amieva-Balmori M, García-Zermeño KR, Salgado-Vergara L, Remes-Troche JM, Ortigoza-Gutiérrez S. Influencia de los factores socioeconómicos y culturales en la etiología de la cirrosis hepática. Rev Gastroenterol Mex 2020. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.01.002.
29. Servín-Rojas M, Olivas-Martínez A, Toapanta-Yanchapaxi L, García-Juárez I. Liver Transplantation in Mexico. Clin Liv Dis 2022 https://doi.org/10.1002/cld.1155
30. Anuarios de Morbilidad 1984 – 2019. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. Disponible en https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html
31. Torres-Poveda K, Burguete-García A, Madrid-Marina V. Liver cirrosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: impact of chronic infection by hepatitis viruses B and C. Ann Hepatol 2011; 10(4): 556 – 558.
32. Aguilar-Olivos NE, Gutiérrez-Grobe Y, Motola M, Lavenant I, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of hepatocelular carcinoma in non-cirrhotic liver. Rev Invest Med Sur Mex 2015; 22(3):124 – 126.
33. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, López-Cossio JA, Kuljacha-Gastelum AL. Caracterización del carcinoma hepatocelular en México. Rev Gastroenterol Mex 2018; 83(3):223 – 227.
34. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. Annal Hepatol 2005; 4(1): 52 – 55.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
2

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL CICLO DE LA METIONINA

Dr. Jorge Arturo Ocampo Ramírez

INTRODUCCIÓN

La metionina es uno de los aminoácidos que pertenece a aquellos considerados como esenciales para los humanos, debido a que somos incapaces de sintetizarlo y solo podremos obtenerlo a través de la dieta. Al igual que el resto de los aminoácidos sus funciones incluyen el conformar la estructura de diversas proteínas, sin embargo, también posee importantes efectos propios sobre el diversas funciones, por ejemplo, al ser un precursor clave en la formación de moléculas con sulfhidrilo, las cuales participan en reacciones de metilación del ADN, uno de los principales mecanismos de la epigenética.[1]

La metionina también es sustrato de otros aminoácidos como la cisteína y la taurina, compuestos versátiles como SAM-e y el importante antioxidante glutatión, la metionina desempeña un papel fundamental en el metabolismo y la salud los humanos.

SAMe es una molécula metabólicamente pleiotrópica importante que participa en múltiples reacciones celulares e influye en numerosas funciones celulares. Bioquímicamente participa en tres tipos de reacciones: transmetilación, transulfuración y aminopropilación.

Las alteraciones del ciclo de la metionina en esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular inducen la disminución de S-adenosil-L-metionina (SAM-e). Esto causa la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). La administración de SAM-e antagoniza las condiciones patológicas, incluidas las intoxicaciones por galactosamina, paracetamol y etanol, caracterizadas por una disminución de SAM-e intracelular.[2]

TRANSMETILACIÓN: LA DONACIÓN DE METILOS

La metilación se define como una reacción química por la cual la molécula llamada grupo metilo (-CH3) se agrega a otras moléculas. La metilación de las proteínas o los ácidos nucleicos puede afectar la forma en que estos actúan en el cuerpo. La metilación del ADN en dinucleótidos CpG es uno de los mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de

FP: 05037822-F

la expresión génica en mamíferos. Cada especie e incluso cada tejido presenta diversos patrones de metilación con gran especificidad. Gracias a la metilación del ADN se logra el silenciamiento génico que forma parte del desarrollo normal, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X . Por otro lado, la falla en los mecanismos de metilación genera alteraciones que permiten el desarrollo de enfermedades humanas relacionadas con alteraciones y defectos en el desarrollo, así como también facilitar el proceso neoplásico y la aparición de enfermedades oncológicas.[3]

La metilación del ADN es un proceso dinámico eficientemente regulado, las secuencias no metiladas pueden ser metiladas y los grupos metilo pueden perderse, por lo que los patrones de metilación de las células somáticas son el resultado de ambas actividades, metilación y desmetilación.[3]

La reacción de metilación del ADN es catalizada por las ADN metiltransferasas e involucra la transferencia del grupo metilo de la SAM-e al carbono 5 de la citosina.[4] En células de mamífero se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción y se han clasificado en dos grupos: las ADN metiltransferasas de mantenimiento (DNMT1) y las metilasas de novo (DNMT3A y DNMT3B).[3]

El metabolismo de la metionina hepática comienza con la síntesis de SAM-e. Esta reacción implica la transferencia de la fracción adenosilo del ATP a la metionina y es catalizada por la enzima metionina adenosiltransferasa (MAT). En los mamíferos existen dos genes que codifican para MAT, uno expresado exclusivamente en el hígado adulto y una segunda enzima presente en todos los tejidos, incluido el hígado fetal.[5]

SAM actúa como donante de metilo para prácticamente todas las reacciones de metilación biológicas conocidas, proporciona el grupo propilamina para la síntesis de poliaminas.[5]

Por otro lado, SAM-e proporciona el grupo propilamina para la síntesis de poliaminas. Las poliaminas son moléculas policatiónicas constituidas por varios grupos amino a lo largo de la cadena. En los seres humanos las poliaminas provienen de dos fuentes, por un lado, un origen endógeno por la biosíntesis de novo e interconversiones entre ellas mismas, así como de las secreciones digestivas (especialmente intestinal y pancreática) y las descamaciones y los productos del catabolismo de las propias células intestinales Por otro lado, un origen exógeno a partir del consumo dietético y mediante la producción de poliaminas por los microorganismos intestinales.[5,6]

Las poliaminas están involucradas en múltiples funciones biológicas, así como en procesos patológicos. Su naturaleza catiónica les permite interaccionar con ácidos nucleicos y proteínas, por lo que se consideran elementos estructurales básicos y promueven la homeostasis. Su desregulación afecta procesos epigenéticos, de proliferación celular y apoptosis por lo que se ven relacionadas con el cáncer y otros padecimientos.[6]

LA TRANSULFURACION (LA VÍA DEL GLUTATIÓN)

La homocisteína se encuentra en la intersección de la ruta de remetilación (vía de la aminopropilación) y la ruta de transulfuración a través de la cual la homocisteína puede procesarse para formar el principal antioxidante celular endógeno, el glutatión.[6]

La vía de transulfuración convierte a la homocisteína en cisteína (Figuras 2.1 y 2.2); esta última provee el grupo sulfhidrilo necesario para la síntesis del glutatión reducido (GSH), un importante antioxidante intracelular.[7]

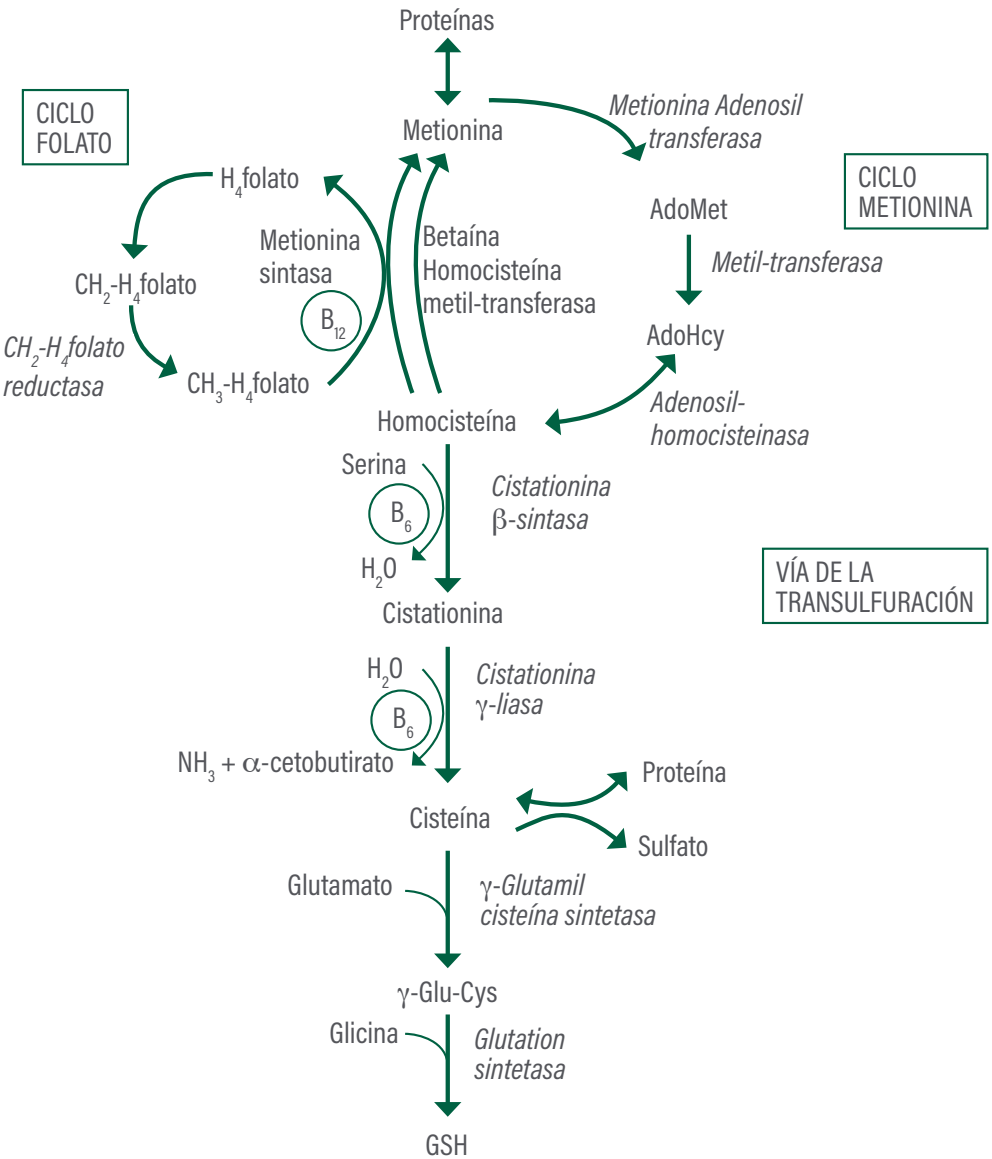


Figura 2.1. Ciclo de la metionina

Interrelaciones del ciclo de la metionina con el ciclo del folato y la vía de la transulfuración.

Adaptado de Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. Biochemistry. 2000;39(42):13005-11.

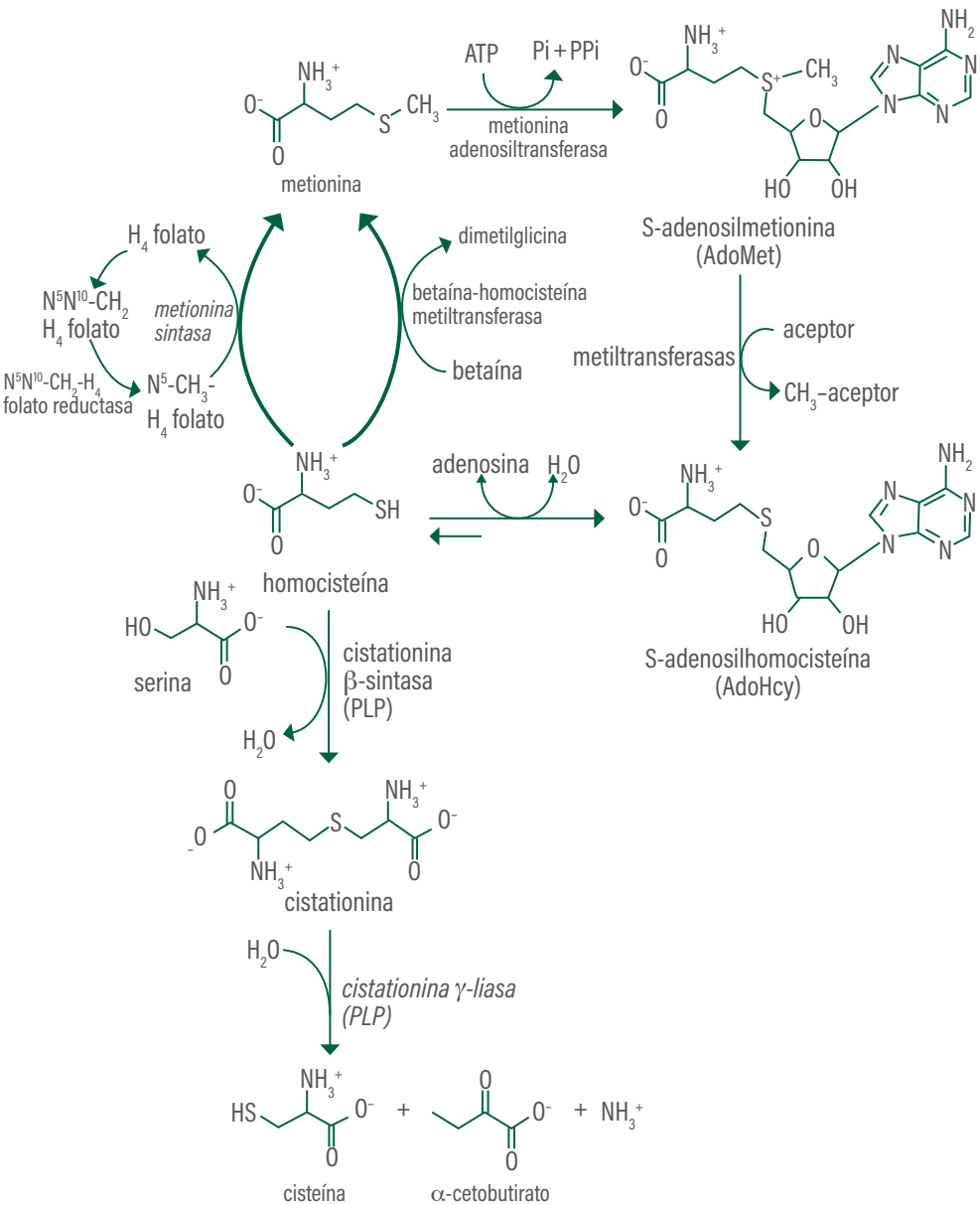


Figura 2.2. Esquema de las vías de la transmetilación y de la transulfuración.

La remetilación utiliza nuevos grupos metilo sintetizados a partir del ciclo del folato o a partir del sistema colina/betaína. En la vía de la transulfuración, la homocisteína se convierte en cisteína a expensas de dos enzimas dependientes de PLP: la CBS y CGL.

Esquema adaptado de Stipanuk, M. Biochemical, Physiological, Molecular Aspects of Human Nitrition. Chap 14 Amino Acid Metabolism, Second Ed. Saunders Elsevier

El glutatión es un tripéptido conformado por los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina y que es sintetizado en el citoplasma de las células por la acción consecutiva de dos enzimas: γ-glutamil-cisteina (γ-GluCys) sintetasa (también conocida como glutamato cisteína ligasa, GCL por sus siglas en inglés) que utiliza glutamato y cisteína como sustrato para formar el dipéptido γ-glutamilcisteína, el cual es combinado con la glicina en una reacción catalizada por la glutatión sintetasa para formar glutatión reducido (GSH). El trifosfato de adenosina (ATP) es el donador de energía para ambas enzimas. Las concentraciones intracelulares de glutatión son reguladas por la inhibición de la γ-GluCys sintetasa por el producto final, GSH. Así, existe un equilibrio celular entre la síntesis y el consumo de este metabolito.[8]

El glutatión tiene importantes funciones como antioxidante, es parte importante de la detoxificación de xenobióticos, es cofactor para las reacciones de isomerización y también sirve como almacenamiento y transporte de cisteína.[7,8] Además, es esencial para la proliferación celular y tiene un papel importante en la apoptosis, ya que la disminución de la cantidad de glutatión es permisiva para la activación de caspasas y la progresión de los mecanismos de apoptosis.[9] Una función muy importante del glutatión es mantener el potencial de óxido-reducción de la célula, ya que mantiene en estado reducido los grupos tiol de las proteínas y así permite la generación de diversas cascadas de señalización intracelular.[8,9]

METABOLISMO DEL GLUTATIÓN

Durante el proceso de detoxificación de las especies reactivas del oxígeno (ERO), el glutatión participa de forma importante en dos tipos de reacciones: la interacción no enzimática con radicales como el anión superóxido, óxido nítrico y radical hidroxilo; otra forma es proporcionando un electrón para la reducción de peróxidos en la reacción catalizada por la glutatión peroxidasa teniendo como resultado en ambas interacciones la reducción e inactivación de las diferentes especies reactivas del oxígeno. El intercambio e inactivación de electrones desapareados da como producto final la oxidación de GSH. El glutatión oxidado (GSSG, constituido por dos moléculas de GSH unidas por un puente disulfuro, denotándose en este punto la importancia del átomo de azufre donado por la cisteína) que es regenerado por la glutatión reductasa, esta enzima transfiere electrones del NADPH al GSSG, reduciendo esta molécula nuevamente a GSH (Figura 2.3). Durante las reacciones catalizadas por la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa, el glutatión es reciclado y así puede de nuevo ser utilizado cuando se requiera. Por otro lado, durante la generación de conjugados S-glutatión por las glutatión-S-transferasas (GST) o por la liberación de GSH por las células, el nivel total de GSH disminuye dentro de las células. Por lo tanto, el glutatión utilizado para esos procesos tiene que ser remplazado por síntesis *de novo*.[8]

LA AMINOPROPILACIÓN

La homocisteína, formada a partir de S-adenosilhomocisteína, constituye el punto crucial en el que se interrelacionan tres vías metabólicas: el ciclo de la metionina, la vía de la transulfuración y el ciclo del folato (Figura 2.1). De acuerdo con las necesidades metabólicas, la homocisteína tiene diferentes destinos: puede conducir a la

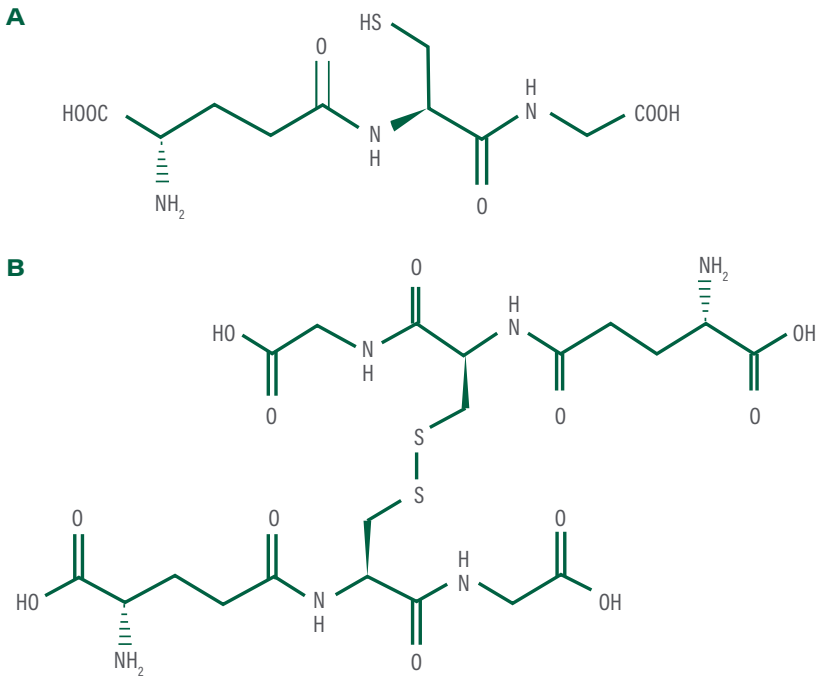


Figura 2.3. Glutatión GSH y GSSH.

A. Glutatión GSH es su forma reducida antes de donar el protón del enlace con el átomo de azufre. B. Glutatión GSSH en su forma oxidada dos moléculas de glutatión forman un puente entre sus átomos de azufre (puente disulfuro).

Fuente: Creación propia del autor

formación de AdoHcy por la reacción reversa a la hidrólisis, puede ser remetilada a metionina, puede entrar en la vía de la transulfuración para dar cisteína o incluso, si los niveles celulares son altos, se puede exportar al plasma.

La remetilación de la homocisteína por vía de la aminopropilación permite la regeneración la metionina utilizando los grupos metilo sintetizados en el ciclo del folato. Este proceso es catalizado por la metionina sintasa que transfiere el grupo metilo del N5-metiltetrahidrofolato. La metionina sintasa se encuentra ampliamente distribuida en tejidos de mamíferos y utiliza como coenzima la metilcobalamina derivada de la vitamina B12.

Alternativamente, la metilación a metionina puede ocurrir a expensas de la betaína-homocisteína metiltransferasa, enzima que utiliza grupos metilo preformados de la betaína derivada de la colina. Esta vía tiene menor relevancia, dado que la enzima parece estar presente sólo en hígado y riñón, aunque su incidencia puede verse incrementada cuando hay deficiencias nutricionales.

La aminopropilación y la transulfuración constituyen dos vías que compiten por la homocisteína, cuyo destino está finamente regulado a varios niveles. La SAM-e constitu-

ye la principal reguladora actuando a modo de interruptor entre ambos destinos (Figura 2.4). De esta forma, altas concentraciones intracelulares de SAM-e, usualmente como consecuencia de un elevado consumo de metionina en la dieta, promoverán la vía de la transulfuración, limitando la aminopropilación. En cambio, a bajas concentraciones de SAM-e la aminopropilación se verá aumentada para conservar la metionina.

EL CICLO DE LA METIONINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El reconocimiento de que el metabolismo de la metionina está alterado en pacientes con enfermedad hepática crónica se remonta a más de 60 años atrás, a estudios que demuestran una depuración reducida de metionina después de una lesión hepática.[10]

Independientemente de la etiología, se ha demostrado que los pacientes con cirrosis hepática tienen expresión reducida de la enzima MAT y, por lo tanto, hay acumulación hepatocelular de metionina y niveles significativamente reducidos de SAM-e. Además, las condiciones que promueven el estrés oxidativo, como el consumo de alcohol, la hepatitis viral, el choque séptico y la exposición a toxinas; o aumentar la síntesis de óxido nítrico (NO), como la hipoxia y las citoquinas inflamatorias (p. ej., TNFa, IL-6) inactivarán la conversión de la metionina a SAM-e. Dado que SAM-e es un intermediario bioquímico en la síntesis de glutatión, esto degradará aún más las defensas hepatocelulares contra el estrés oxidativo y empeorará la lesión hepática.[10]

Los efectos del agotamiento crónico de SAM-e pueden estudiarse en ratones con ausencia genética de la enzima MAT. En estos ratones, la hiperplasia hepática es evi-

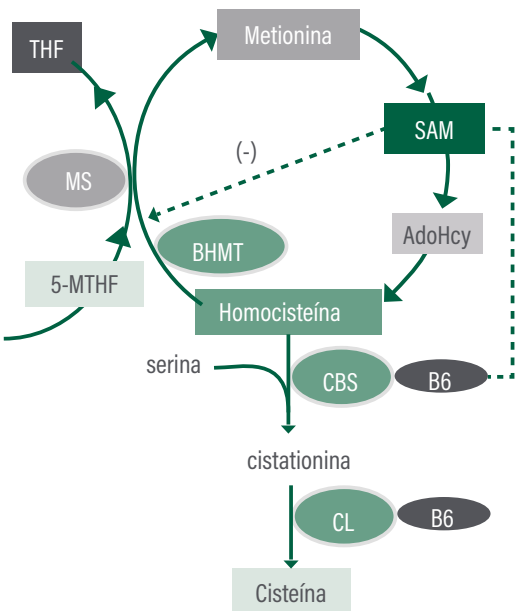


Figura 2.4. Ciclo de la metionina y el efecto regulador de la SAM-e

Fuente: Lu SC. Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. Physiol Rev. 2012 Oct:92(4):1515-42.

dente a los 3 meses de edad; los animales jóvenes son más sensibles a la esteatosis inducida por una dieta deficiente en colina; y, de acuerdo con los efectos de los modelos dietéticos deficientes en metionina/colina, los ratones desarrollan esteatohepatitis espontánea a los 8 meses de edad.[10]

SAM-e EN LA MODIFICACIÓN DE LA RESPUESTA A LA LESIÓN HEPÁTICA

Dada nuestra comprensión actual del metabolismo de la metionina y el papel fisiológico de la SAMe, se ha propuesto que la suplementación pudriera mejorar la lesión hepática y reducir el impacto en la enfermedad hepática crónica. La administración de SAM-e permitiría atajar el paso de metionina a SAM-e catalizado por la enzima MAT y teóricamente evitaría estos problemas. Antes de considerar la evidencia de estados patológicos específicos, examinaremos el papel de la SAMe en la fisiopatología hepática y cómo se puede manipular a través de la suplementación terapéutica.

ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO CELULAR

Una característica común en la fisiopatología de la mayoría de los procesos inflamatorios es la participación de especies reactivas de oxígeno (ERO), como el superóxido, el peroxinitrito, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Debido a su alta actividad metabólica, las ERO se generan continuamente en los hepatocitos y también, después de una lesión hepática, por las células del sistema inmunitario (p. ej., células de Kupffer, monocitos/macrófagos infiltrantes y neutrófilos). Estas especies químicas altamente reactivas reaccionan con las membranas celulares causando peroxidación lipídica, inducen daño en el ADN, y la señalización de caspasa para promover la apoptosis y causar necrosis oncótica. Para contrarrestar y controlar los efectos de estas moléculas, la generación de ERO intracelular se limita en gran medida a orgánulos específicos, incluidas las mitocondrias y los peroxisomas; se han desarrollado varios sistemas de enzimas antioxidantes que incluyen superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa que inactivan los efectos oxidantes de las ERO (Figura 2.5); y las células contienen antioxidantes endógenos que eliminan los radicales libres para mitigar el daño celular, el más abundante de los cuales es el glutatión (Figura 2.6). Como se discutió anteriormente, SAM-e es un precursor para la síntesis de cisteína y, por lo tanto, glutatión. Se ha demostrado que SAM-e aumenta eficazmente la concentración de glutatión intracelular en modelos murinos y en pacientes con enfermedad hepática. Es importante destacar que SAM-e puede restaurar el glutatión mitocondrial hepático y normalizar la fluidez de la membrana mitocondrial interna, que es fundamental para el mantenimiento de las funciones de esta. Es tentador especular que estos efectos podrían ser la explicación plausible a los resultados reportados en tres estudios observacionales retrospectivos italianos de una mejoría informada de los marcadores bioquímicos de la lesión hepática relacionada con la quimioterapia descrita; sin embargo, los niveles de glutatión hepático no se midieron y, por lo tanto, requeriría una evaluación prospectiva adicional para confirmar estos hallazgos y determinar el mecanismo de acción.[11-13]

FP: 05037822-F

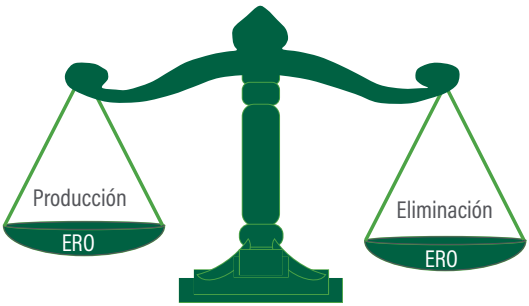


Figura 2.5. Factores que participan en el balance del estrés oxidativo

El estrés oxidativo refleja el equilibrio entre la velocidad de producción y de eliminación de ERO, y la posterior reparación de las macromoléculas y membranas celulares dañadas.

Fuente: Creación propia del autor

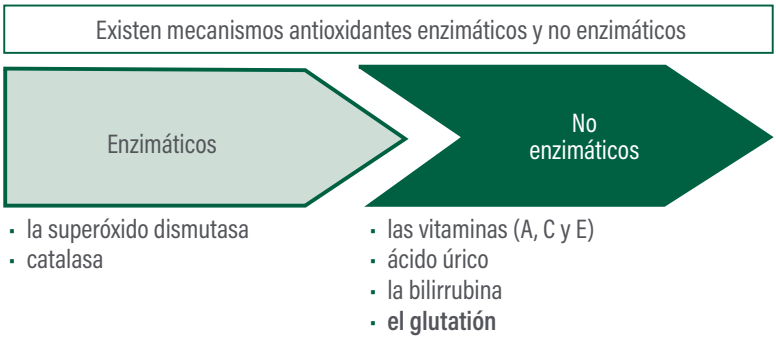


Figura 2.6. Mecanismos antioxidantes de las células

Normalmente las células se defienden a sí mismas contra los daños de las ERO mediante el uso de antioxidantes celulares.

Fuente: Creación propia del autor

Hay evidencia de que, más allá de su efecto sobre las ERO hepatocelulares, la SAM-e puede tener efectos beneficiosos adicionales que modulan el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la lesión hepática. La evidencia experimental de la capacidad de SAM-e para atenuar la lesión hepática proinflamatoria mediada por TNFα, probablemente a través de la regulación a la baja del factor de transcripción NFκB. Los niveles elevados de glutatión también pueden ayudar a reducir la necrosis inducida por TNFα.[8-10]

REACCIONES DE TRANSMETILACIÓN Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

La colestasis se produce en una serie de estados patológicos y da como resultado una acumulación de sales biliares potencialmente tóxicas en el hígado y la sangre que, a su vez, provoca estrés oxidativo, lesión hepatocelular, proliferación de los conductos biliares y, en última instancia, fibrosis hepática. Se reconoce que el estado de metilación tiene una importancia fundamental para la función de la membrana celular con la metilación de fosfolípidos que influye en la fluidez de la membrana y el transporte de metabolitos y la transmisión de señales a través de las membranas. Como principal donante de metilo, la disponibilidad de SAMe tiene potencialmente efectos profundos en estos procesos. Por lo tanto, se ha sugerido que el agotamiento de SAMe contribuye al desarrollo de colestasis intrahepática al interferir con la actividad de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP). Además, la lesión hepatocelular en la colestasis se asocia con frecuencia con el agotamiento del glutatión, por lo que SAMe puede ayudar a corregir esto.[9,10]

INACTIVACIÓN DE ERO DERIVADAS DEL METABOLISMO DEL ETANOL

El GSH se sintetiza en el citosol, pero entre 10 y 15 % queda en las mitocondrias para protegerlas, principalmente, del agua oxigenda y de otros ERO que se producen en el metabolismo celular. Mediante la exposición crónica de ratas a etanol se pudo observar un marcado decrecimiento del GSH mitocondrial (50 %) debido a un deficiente transporte desde el citosol; también se vio alterada la viscosidad interna de la mitocondria. Estas modificaciones determinan una susceptibilidad letal al estrés oxidativo. La metionina y su forma activa SAM-e son importantes en el metabolismo de fosfolípidos y en la estructura y función de la membrana mitocondrial. La administración de SAM-e previene los daños hepáticos inducidos por alcohol y protege a la mitocondria. La enzima MAT vinculada en el proceso, es regulada por el estado redox a través de los niveles intracelulares de GSH y de la relación GSH/GSSG. Por aumento del etanol aumenta la generación de ERO, disminuye la actividad de la MAT y disminuyen la SAM-e, y el GSH. Se genera un círculo vicioso que se puede interrumpir por la administración exógena de SAM-e, por lo que SAMe puede ayudar a corregir esto, permitiendo recuperar el balance positivo del estrés oxidativo, al reactivar la síntesis de glutatión por reactivación de la vía de la transulfuración permitiendo la inactivación de los efectos de las ERO, y la reparación de las estructuras celulares oxidadas por acción directa del GSH.[9,10]

CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

En conclusión, existe una fuerte evidencia preclínica de que SAM-e tiene funciones fisiológicas importantes en la salud y que las enfermedades hepáticas de diversas etiologías pueden alterarla. Además, es evidente que la concentración de SAM-e hepatocelular puede influir en diversos procesos fisiopatológicos, incluido el estrés oxidativo tisular, la función mitocondrial, la apoptosis hepatocelular y la transformación maligna. Estos datos sugieren que la suplementación de SAM-e podría ofrecer

beneficios clínicos sustanciales; sin embargo, se han realizado muy pocos ensayos clínicos grandes y de alta calidad para probar o refutar esto. El desafío ahora es abordar este déficit de evidencia.

PUNTOS CLAVE

- La S-adenosil-L-metionina (SAM-e) es una molécula metabólicamente pleiotrópica que es el precursor de la síntesis del antioxidante glutatión y también es un importante donante de metilo.
- La concentración de SAM-e hepatocelular puede influir en diversos procesos fisiopatológicos, incluido el estrés oxidativo tisular, la función mitocondrial, la apoptosis hepatocelular y la transformación maligna
- La síntesis de SAMe está deprimida en la enfermedad hepática crónica. Los estudios preclínicos indican que esto podría exacerbar la lesión hepática y, por lo tanto, la suplementación puede ser una terapia útil.
- Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, grandes y de alta calidad que establezcan definitivamente la utilidad clínica en estados patológicos específicos. Se necesitan más estudios clínicos en grupos de pacientes específicos de la enfermedad y bien caracterizados, y deben centrarse en medir los efectos de la suplementación con SAM-e en "criterios de valoración duros" clínicamente relevantes.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Brosnan J, Brosnan M. The Sulfur-Containing Amino Acids: An Overview. The Journal of Nutrition. 2006;136(6):1636S-1640S.
2. Pascale RM, Simile MM, Calvisi DF, Feo CF, Feo F. S-Adenosylmethionine: From the Discovery of Its Inhibition of Tumorigenesis to Its Use as a Therapeutic Agent. Cells. 2022;11(3):409.
3. Rodríguez M, Téllez N, et al. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. Rev Invest Clín. 2004;56(1):56-71.
4. Doerfler W. DNA methylation and gene activity. Annu Rev Biochem. 1983;52:93-124.
5. Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. Aging. 2011;3:1-17.
6. Guasco C, et al. Poliaminas: pequeños gigantes de la regulación metabólica. Rev Educ Bioquím. 2014;33(2):51-57.
7. Ballatori N, Krance S, et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. Biol Chem. 2009;390:191-214.
8. Martinez J, Torres P, et al. El glutatión y su asociación con las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral. REB. 2011;30(2):56-67.
9. Franco R, Cidlowski J. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. Cell Death Differ. 2009;16:1303-1314.
10. Anstee Q, S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57:1097–1109.
11. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res. 2003;23(6D):5173–5179.
12. Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. Support Care Cancer. 2012;20(1):135–139.
13. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. Expert Opin Drug Saf. 2011;10 (3):345–349.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
3

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA METIONINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

INTRODUCCIÓN

La S-adenosil-L-metionina (SAMe) es una molécula que participa en múltiples funciones celulares y contribuye como uno de los principales mecanismos de defensa fisiológicos contra el estrés oxidativo. Las especies reactivas de oxigeno son algunas de las moléculas efectoras del daño mediado por el estrés oxidativo,el cual es un mecanismo fisiopatológico constante en la mayoria de las enfermedades hepáticas crónicas (EHC). El conocimiento de la sintesis de SAMe, asi como las funciones de crecimiento, apoptosis e implicaciones en el metabolismo nos ayudan a entender de manera global diversas EHC y no abre la ventada de opciones terapéuticas con la suplementación de este nutriente.

BIOLOGÍA DE SAME

Es conocido que SAMe es una molécula pleiotrópica que centra sus principales funciones en reacciones bioquímicas que forman glutatión y es el principal donador de grupos metilo necesarios para la metilación de ácidos nucleicos, fosfolipidos, histonas, aminas biogénicas y proteínas.[1]

SAMe es el principal donante de grupos metilo en las reacciones de metilación. Cadenas laterales de aminoácidos específicos en proteínas, bases de nucleótidos en ADN y ARN, azúcares y muchas moléculas pequeñas a menudo llevan un grupo metilo que se deriva de SAMe. Respecto a la estrutura química, SAMe es una sal típica de sulfonio que tiene una carga positiva análoga a la del amonio.[2]

BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO

La metionina es un aminoácido gluconeogénico esencial que contiene azufre que se convierte en SAMe. La síntesis y la utilización de SAMe se producen basicamente en el hígado. Desde hace decadas se estableció que la metionina y el ATP reaccionan para formar SAMe. En esta formación está involucrada una enzima determinante: La metionina ade-

FP: 05037822-F

nosiltransferasa (MAT). Se han descrito tres enzimas relacionadas con la síntesis de SAMe: MATI, MATII y MATIII. La enzimas MATI y MATIII son los productos génicos de MAT1A, mientras que MATII es el producto génico de MAT2A. La MATI/III es responsable de la síntesis mientras que la glicinaN-metiltransferasa (GNMT) de la eliminación de SAMe hepática. En adultos, MAT1A se expresa exclusivamente en hígado y páncreas, mientras que MAT2A se expresa en todos los tejidos, incluido el hígado.[3,4]

La MAT específica para el hígado juega un papel esencial en el metabolismo de la metionina. Hasta el 48 % de la metionina se convierte en 6 a 8 g de SAMe en el hígado por día. En condiciones normales, la SAMe se puede descarboxilar para usarse como precursor en la síntesis de poliaminas, pero la mayor parte se usa en reacciones de transmetilación en las que se agregan grupos metilo a los compuestos y la SAMe se convierte en S-adenosilhomocisteína.[5]

La vida media de SAMe en el hígado es de 5 min. En el hígado normal, la mayoría de SAMe se usa en reacciones de metilación porque la vía de descarboxilación de SAMe representa < 10 % de la SAMe disponible. La fracción de homocisteína disponible convertida en cistationina durante cada ciclo es del 53 % y este porcentaje desciende al 20 % cuando se restringe el contenido de grupos metilo en la dieta, como forma de preservar el consumo de metionina.[6]

Las actividades hepáticas MAT I y MAT III parecen estar reguladas con precisión por el óxido nítrico (ON) y especies reactivas de oxígeno (ROS) la cuales mantienen la enzima en una forma inactiva. Por otro lado, el glutatión, que es un tripéptido presente en todas las células de los mamíferos, juega un papel primordial en varios procesos metabólicos, entre los que se encuentra la protección de las células contra los radicales libres y compuestos tóxicos de origen endógeno y exógeno, adicionalmente tiene como función reactivar la enzima MAT. La inactivación de MAT I y II por NO o ROS puede ser el mecanismo por el cual una variedad de condiciones que inducen estrés oxidativo como el choque séptico, etanol, daño inducido por tetracloruro de carbono y la propia cirrosis hepática (CH) secundaria a infeccion por virus de hepatitis hepatitis B y hepatitis C) o aumentan el NO síntesis (hipoxia, regeneración hepática y citocinas), inactivan las MAT I y III hepáticas.[6,7]

Otra función importante de SAMe es donar su grupo propilamino para la síntesis de poliaminas. SAMe se descarboxila primero por la enzima SAMe descarboxilasa para formar S-adenosilmetioninamina, también conocida como SAMe descarboxilada (dcSAMe), compuesto que dona su grupo propilamina a la putrescina para formar espermidina (SPD) y a la SPD para formar espermina (SPM). Un dato interesante es que se ha investigado el papel de SAMe en el ensamblaje y lipogénesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y hay evidencia que la eliminación de MAT1A interrumpe el ensamblaje de VLDL, lo que conduce a la síntesis de partículas de VLDL pequeñas y pobres en lípidos y a una disminución en la secreción de triglicéridos (TG).[3]

Finalmente podemos resumir 3 mecanismos del metabolismo de SAMe:

1. Transmetilación
2. Transulfuración
3. Aminopropilación

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO Y APOPTOSIS DE HEPATOCITOS

Cada día hay más evidencia generada sobre la capacidad de SAMe para regular la proliferación celular la cual es diferente en cada tipo de célula. De esta forma, el nivel de SAMe intracelular aumenta casi cinco veces durante la activación de los linfocitos (aumento esencial para la activación). En cambio, en los hepatocitos, niveles elevados de SAMe están relacionados con el estado de diferenciación de hepatocitos inactivos, mientras que en el estado de la proliferación de hepatocitos se tienen bajos niveles de SAMe. El nivel hepático de SAMe se reduce drásticamente poco después de la hepatectomía parcial (PH) de dos tercios, coincidiendo con el inicio de la síntesis de ADN y la inducción de genes de respuesta temprana.[2]

Se han descrito varios mecanismos de efecto inhibitorio de los hepatocitos mediados por SAMe y uno de los más importantes es el efecto mitogénico de los factores de crecimiento como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) el cual es el mitógeno de hepatocitos más potente cuya funcion principal es la regeneración del hígado y la leptina. Ambos factores de crecimiento activan transcripcionalmente MAT2A e inducen la síntesis de ADN de los hepatocitos.[8,9]

El HGF y la leptina activan transcripcionalmente MAT2A e inducen la síntesis de ADN de los hepatocitos. Se ha demostrado que la inducción de MAT2A es necesaria para la proliferación de células hepáticas. Hay evidencia de que SAMe bloquea la inducción de MAT2A e inhibe la actividad mitogénica de HGF y leptina.[2]

SAMe no solo regula la respuesta de crecimiento de los hepatocitos, sino que también regula la respuesta apoptótica de los hepatocitos que se ha documentado con la mejora de lesiones hepáticas en las que la apoptosis juega un papel fundamental. Parte de su efecto beneficioso se debe a que en hepatocitos normales, SAMe es antiapoptótico.[10]

Se ha encontrado evidencia de que este efecto antiapoptosis se relaciona con dos mecanismos:1) el aumento de la capacidad antioxidante de SAME como precursor de glutatión y 2) La supresión de la inducción de TNF-α. Estos efectos tambien se han descrito para la enzima MAT gracias a resultados de un trabajo donde se documentó la acción quimiopreventiva de SAMe y MAT en un modelo *in vivo* de hepatocarcinogénesis en ratas, que se acompañó de un aumento de cuerpos apoptóticos en nódulos atípicos y focos de HCC en animales tratados con SAMe.[2]

SAME Y DAÑO HEPÁTICO

Los pacientes con enfermedad hepática cursan con un metabolismo de la metionina alterado caracterizado por un deterioro en el aclaramiento. Los pacientes con CH tienen disminuida la biosíntesis de SAMe debido a la disminución de la expresión de MAT1A y la menor actividad de MAT hepática. La deficiencia en la actividad de MAT observada en la CH de diversa etiología puede contribuir a la patogenia y progresión de la enfermedad, así como a la predisposición al carcinoma hepatocelular. Este conocimiento se refuerza con los resultados de que el tratamiento con SAMe aumenta los niveles de glutatión hepático en pacientes con CH alcohólica menos avanzada.[4]

De esta forma, se ha reportado una disminución de la actividad hepática de MAT en diferentes modelos animales de lesión hepática y en la mayoría de estos modelos, hay una disminución de los niveles hepáticos de SAMe paralela a la disminución de las actividades de MAT.[11]

La hipoxia y el estrés oxidativo se han implicado en la patogenia de diferentes lesiones hepáticas, y se han descrito mecanismos moleculares de la disminución inducida por la hipoxia en la actividad de MAT y la expresión del gen MAT1A.[12]

Por otro lado, se ha demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel fisiopatológico importante en múltiples estados que van desde la hepatotoxicidad del alcohol (y otros xenobióticos) hasta la carcinogenicidad de muchos compuestos. El principal mecanismo de defensa natural contra el estrés oxidativo es el glutatión reducido, que atrapa el exceso de radicales libres. El glutatión es un tripéptido, siendo el aminoácido limitante de la velocidad la cisteín, y la SAMe juega un papel fundamental en la formación de cisteína. Una característica común en la fisiopatología de la mayoría de los procesos inflamatorios es la participación de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el superóxido, el peroxinitrito, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo]. Debido a su alta actividad metabólica, las ROS se generan continuamente en los hepatocitos y también, después de una lesión hepática, por las células del sistema inmunitario innato (p. ej., células de Kupffer, monocitos/macrófagos infiltrantes y neutrófilos). SAMe puede reponer el glutatión mitocondrial hepático y normalizar la fluidez de la membrana mitocondrial interna, que es fundamental para el mantenimiento de la función. Finalmente, tambien SAMe tiene efectos sobre modulación inflamatoria.De esta forma, la capacidad de SAMe para atenuar la lesión hepática proinflamatoria mediada por TNFa se debe probablemente por la regulación a la baja del factor de transcripción NFkB y de que Los niveles elevados de glutatión también pueden ayudar a reducir la necrosis inducida por TNFa.[1,13]

En la colestasis intrahepática se producen en una serie de estados patológicos y da como resultado una acumulación de sales biliares potencialmente tóxicas en el hígado y la sangre que, a su vez, provoca estrés oxidativo, lesión hepatocelular, proliferación de los conductos biliares y fibrosis hepática. Tamien hay alteraciones en las reacciones de transmetilación. Como principal donante de metilo, la disponibilidad de SAMe tiene potencialmente efectos profundos en estos procesos. La disminución de SAMe contribuye al desarrollo de colestasis intrahepática al interferir con la actividad de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP).[1]

ALCOHOL, NUTRICIÓN Y SAME

Además de su acción farmacológica, el etanoll tiene un contenido energético considerable (7.1 kcal/g) y el consumo puede causar desnutrición primaria al desplazar otros nutrientes de la dieta por el alto contenido energético de las bebidas alcohólicas o por los trastornos socioeconómicos y médicos asociados. La desnutrición secundaria puede resultar de una mala digestión o mala absorción de nutrientes causada por complicaciones gastrointestinales asociadas con el alcoholismo. El consumo de alcohol también promueve la degradación de nutrientes. En ratas, el consumo de alcohol se asocia con una conservación alterada de la metionina. En consecuencia,

se ha propuesto la suplementación con metionina para el tratamiento de enfermedades hepáticas, especialmente de la variedad alcohólica. Las alteraciones de la membrana son comunes en la lesión hepática alcohólica y también se asocian con una disminución de la fosfatidilcolina. Las concentraciones adecuadas de fosfatidilcolina en las membranas hepáticas se lleva mediante la metilación de fosfatidiletanolamina a fosfatidilcolina a través de la acción de SAMe Esta función vital está alterada en la hepatopatía alcohólica porque, en estas condiciones, la actividad de la fosfatidiletanolamina metiltransferasa está disminuida. Por lo anterior, SAMe tiene efectos beneficos sobre la lesión hepática inducida por alcohol debido en parte a la producción de fosfatidilcolina o mediante los efectos positivos de la suplementación con fosfatidilcolina.[13]

CONCLUSIONES

Los trastornos hepáticos se asocian con la alteración de la activación de la metionina a SAMe y resultan en parte de ella del estrés oxidativo inducido opor el consumo de alcohol, lo que da como resultado una mayor utilización de SAMe. La depleción de SAMe y la patología hepática asociada pudieran corregirse mediante la administración de este nutriente.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041. Epub 2012 May 30. PMID: 22659519.
2. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. Physiol Rev. 2012;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011. PMID: 23073625
3. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol. 2013;12(2):183-9. PMID: 23396728; PMCID: PMC4027041.
4. Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. Hepatology. 2007;45(5):1306-12. doi: 10.1002/hep.21650. PMID: 17464973.
5. Mato JM, Alvarez L, Corrales FJ, Pajares MA. S-Adenosylmethionine and the liver. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, eds. The liver: biology and pathogiology. 3rd ed. New York: Raven, 1994:461–470.
6. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU, Pérez-Mato I, Sánchez del Pino MM, Corrales FJ, Avila MA, Mato JM. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1177S-82S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1177S. PMID: 12418501.
7. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol. 1989;24(4):407-15. doi: 10.3109/00365528909093067. PMID: 2781235.
8. Latasa MU, Boukaba A, Garc.a-Trevijano ER, Torres L, Rodr.guez JL, Caballer.a J, Lu SC, L.pez-Rodas G, Franco L, Mato JM, Avila MA. Hepatocyte growth factor induces MAT2A expression and histone acetylation in rat hepatocytes. Role in liver regeneration. FASEB J. 2001;10:1096.
9. Ramani K, Yang HP, Xia M, Iglesias Ara A, Mato JM, Lu SC. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2b. Hepatology. 2008;47:521–531. [PubMed: 18041713]
10. Ansorena E, Garc.a-Trevijano ER, Mart.nez-Chantar ML, Huang ZZ, Chen L, Mato JM, Iraburu M, Lu SC, Avila MA. S-adenosylmethionine and methylthioadenosine are antiapoptotic in cultured rat hepatocytes but proapoptotic in human hepatoma cells. Hepatology. 2002;35:274–280. [PubMed: 11826399]
11. Shimizu K, Abe M, Yokoyama S, Takahashi H, Sawada N, Mori M, K. Decreased activities of S-adenosylmethionine synthetase isozymes in hereditary hepatitis in Long–Evans rats. Life Sci. 1990;46:1837–1842.
12. Chawla RK, Jones DP. Abnormal metabolism of S-adenosyl-Lmethionine in hypoxia rat liver: similarities to its abnormal metabolism in alcoholic cirrhosis. Biochim Biophys Acta. 1994;1199:45–51.
13. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1183S-7S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1183S. PMID: 12418503.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
4

EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL METABOLISMO HEPÁTICO

Dr. José Luis Pérez Hernández[1]

METABOLISMO DEL ALCOHOL

El alcohol se absorbe en un mayor porcentaje en el intestino delgado, debido a que en este órgano la presencia de microvellosidades aumenta de forma notable la superficie que posibilita su absorción, muy poco en el estómago y casi nada en el colon. Este tiempo depende también de la cantidad, ya que cuando se consume mayor cantidad se aumenta el tiempo de absorción. Existe una serie de factores que parecen afectar la absorción y la biodisponibilidad, por ejemplo: a) Las diferencias genéticas en las enzimas que metabolizan el etanol y b) El polimorfismo del enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) que puede producir importantes diferencias en los niveles de alcohol en sangre. En las mujeres existe un menor nivel de expresión de este enzima y esto propicia mayores concentraciones de alcohol en las mujeres que en hombres ante consumo similar. La mayor parte de la eliminación del alcohol se produce por metabolismo, pero existe un escaso porcentaje que es eliminado, sin sufrir transformación alguna, mediante orina, heces, sudor y el aire exhalado. El alcohol se metaboliza fundamentalmente por oxidación, transformándose en acetaldehído, este proceso se lleva a cabo principalmente en el hígado a través de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH). Esta enzima cataliza la conversión reversible de los alcoholes a sus correspondientes aldehídos y cetonas utilizando NAD (Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido) como cofactor: Alcohol + NAD = Aldehído (Cetona) + NADH + H+. Existen también otros dos sistemas enzimáticos hepáticos que posibilitan esta misma reacción y que adquieren relevancia ante niveles muy elevados de alcohol o alguna deficiencia en el sistema principal. Estos dos sistemas son el llamado sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) y el mediado por el complejo catalasa-peróxido de hidrógeno. El acetaldehído producido es metabolizado a acetato principalmente por la enzima aldehído deshidrogenasa hepática (ALDH).

FP: 05037822-F

DESHIDROGENASA ALCOHÓLICA

En los seres humanos la ADH es un sistema que implica varios genes y alelos que dan lugar a diferentes subtipos de enzimas. Se han clonado, hasta el momento, siete genes diferentes para la ADH. Cinco de estos genes (ADH1, 2, 3, 4 o 5) codifican diferentes subunidades de la ADH hepática (α, β, γ, ϖ, χ). La presencia de una u otra subunidad produce diferentes isoenzimas. Las distintas isoenzimas se han agrupado en tres clases: ADH clase I (contiene las subunidades (α, β, γ ADH clase II (subunidad ϖ) y ADH clase III (subunidad χ). Para las subunidades β y γ se ha descrito polimorfismo, de tal forma que la existencia en la ADH2 de diferentes alelos para la subunidad β (β1, β2, β3) y en la ADH3 alelos para la subunidad γ (γ1, γ2, γ3), produce diferencias en las propiedades cinéticas de cada isoenzima. La presencia de la subunidad β1 es muy común entre la población caucasiana; la subunidad β2 se encuentra mayoritariamente en poblaciones orientales y la subunidad β3 se ha descrito en algunas poblaciones africanas. La isoenzima de la ADH2 que contiene la subunidad β2 fue identificada como una ADH atípica por Von Wartburg et al. en 1965 y puede, si se compara con la ADH2 típica (solo β1), oxidar alcohol más rápidamente. Por tanto, y transitoriamente al menos, los individuos con dicha isoforma del enzima acumularían mayores niveles de acetaldehído tras el consumo de alcohol con más consecuencias tóxicas.

MEOS (P450 CYP2E1)

Cuando existe un consumo elevado o ingestión crónica de alcohol, otros dos sistemas enzimáticos deben ser activados para que tenga lugar la eliminación hepática del alcohol. Uno de ellos es el MEOS (sistema microsomal de oxidación del alcohol), localizado en el retículo endoplasmático de las células. Este sistema enzimático es miembro de la familia de los citocromos microsomales P450, y la denominación actual es P450 CYP2E1, que corresponde a la proteína purificada. El citocromo 2E1 puede ser inducido por el consumo crónico de alcohol; aunque se ha demostrado también su inducción cuando el consumo es agudo. Esta inducción está asociada con una oxidación del alcohol en todos estos tejidos, y de este modo, parece estar ligada a la síntesis de acetaldehído. La función fisiológica del P450 2E1 es obtener glucosa en situaciones en las que estos niveles son bajos y los lípidos son la fuente energética fundamental. Sin embargo, su inducción puede llevar a hepatotoxicidad, debido a que muchos tóxicos potenciales requieren del metabolismo microsomal para ejercer sus efectos deletéreos sobre la célula. El mecanismo por el cual el alcohol induce este enzima aún no está bien definido. Los datos experimentales avalan una inducción postranscripcional mediante la estabilización de la proteína, al ser abolida la fase rápida de degradación de ésta. No obstante, si el consumo de elevadas cantidades de alcohol se prolonga en el tiempo, y especialmente, si coincide con fases de ayuno, se ha observado una activación transcripcional del gen del CYP2E1. Ambos mecanismos pueden estar implicados en el metabolismo en pacientes alcohólicos, porque en estos pacientes se ha observado un aumento de la proteína hepática 2E1 a la vez que en el ARNm.

FP: 05037822-F

CATALASA

Es una enzima tetramérica con un grupo hemo en cada subunidad. La catalasa es uno de los más activos catalizadores producidos por la naturaleza. Es única entre las enzimas que degradan H_2O_2 porque lo hace de una manera muy eficiente energéticamente por ello se ha propuesto como sistema regulador de la homeostasis de peróxido de hidrógeno en la célula. Dependiendo de la concentración de peróxido, ejerce una función dual. A bajas concentraciones actúa peroxidáticamente de modo que una variedad de donadores de hidrógeno, como el alcohol, el metanol o el ácido ascórbico, pueden ser oxidados. A altas concentraciones de substrato, la catalasa descompone el peróxido de hidrógeno rápidamente sirviéndose de una reacción catalítica en la cual el H_2O_2 actúa tanto como aceptor y como donante de moléculas de hidrógeno. En órganos como el hígado, donde hay altas concentraciones de catalasa, se encuentran también bajos niveles de H_2O_2. Si la actividad de la catalasa se inhibe, las concentraciones de peróxido aumentan en el hígado.

METABOLISMO HEPÁTICO DEL ACETALDEHÍDO

El acetaldehído, producido por la oxidación del alcohol a través de cualquiera de los sistemas enzimáticos antes descritos, es metabolizado en acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa hepática. Se metaboliza en la mitocondria, al contrario que el alcohol, cuyo metabolismo hepático es esencialmente citosólico. Solo la ALDH2 mitocondrial tiene una variante genética ALDH2*2 que ha sido descrita en humanos, para aproximadamente el 40 % de los orientales y menos del 10 % de los caucasianos. Esta isoforma de la enzima es funcionalmente inactiva debido a la sustitución, en la posición 487, del aminoácido glutamato por lisina. Dicha sustitución origina una ALDH de muy baja actividad específica (10 %). Por tanto, en estos individuos la oxidación del acetaldehído es muy deficiente, produciéndose acumulaciones de éste, después, incluso del consumo moderado de alcohol. La acumulación de acetaldehído origina fuertes efectos tóxicos y da lugar al síndrome de sensibilidad al alcohol (flushing response).

EFECTO DEL METABOLISMO DEL ALCOHOL EN OTRAS SUSTANCIAS

La influencia del metabolismo del alcohol en otras sustancias puede ser debida, a una interacción directa de estas sustancias con las vías enzimáticas enumeradas o a cambios indirectos resultantes del metabolismo del alcohol, como por ejemplo el estado redox de la célula que acontece siguiendo a la oxidación hepática del etanol. En este sentido, el sistema enzimático MEOS es de particular interés. Este complejo contiene como enzima fundamental al citocromo P-450 2E1 que pertenece a una numerosa familia de proteínas con propiedades catalíticas conocidas, los citocromos CYP-450. Estos enzimas son los más importantes catalizadores implicados en la biotransformación de sustancias xenobióticas como drogas, pesticidas, carcinógenos y productos naturales. Esta familia de citocromos, también tiene un papel muy significativo en el metabolismo de endobióticos, como esteroides o vitaminas liposolubles. La regulación individual de estos enzimas es muy compleja. Hay ejemplos de inducción y de inhibi-

ción o estimulación directa por el sustrato que está siendo metabolizado. Por tanto, la presencia previa de un determinado sustrato puede afectar el metabolismo de un sustrato posterior. El consumo crónico o excesivo de alcohol produce una inducción significativa del P-450 2E1 y otros citocromos P-450 en las células hepáticas. Se ha propuesto que la presencia de alcohol en la célula retrasaría la degradación de esta proteína en los hepatocitos por las proteasas, aumentando así, la vida media de este componente microsomal. Este aumento de la actividad observada, siguiendo el consumo de alcohol, pudiera ser el resultado de la ruptura del equilibrio entre degradación y síntesis de CYP2E1 en las células hepáticas. De ser así, el consumo crónico de alcohol puede producir como consecuencia un metabolismo acelerado de sustancias que son sustratos para estos enzimas. El efecto contrario, es decir, la disminución de la tasa de metabolismo de un substrato podría ocurrir con una dosis aguda de alcohol. Este efecto se debería, en parte, a la habilidad del alcohol para enlazarse con las isoenzimas CYP450 y así, competir con el metabolismo de otras sustancias que son substratos para este sistema enzimático. Se ha demostrado que numerosos xenobióticos, entre los que se encuentran alcoholes y cetonas, nitrosaminas, compuestos aromáticos, alcanos halogenados y éteres, presentan un metabolismo microsomal acelerado siguiendo una exposición crónica de alcohol. Se ha demostrado que la conversión de acetaminofeno (paracetamol) a sus metabolitos activos se acelera con el consumo crónico de alcohol, causando consecuentemente, problemas hepáticos en sujetos expuestos a una dosis moderada, meramente terapéutica de acetaminofeno. Paradójicamente, la administración aguda de alcohol puede proteger al hígado de una sobredosis del paracetamol al inhibir la conversión metabólica en metabolitos activos. También se han descrito numerosos ejemplos de interacción del metabolismo del etanol con sustancias endobióticas. El Retinol es el principal compuesto con una función de vitamina A. El retinol es un alcohol y, al menos, *in vitro*, y posiblemente *in vivo*, puede ser convertido en su correspondiente aldehído en reacciones enzimáticas catalizadas por varias isoenzimas de la enzima alcohol deshidrogenasa citosólica, así como, por otras enzimas deshidrogenasas. Además, el metabolismo del retinol también tiene lugar en microsomas hepáticos que implican al citocromo P450 que, a su vez, está implicado en el metabolismo de diversas sustancias entre las que se encuentra también el etanol. Por tanto, ambas sustancias compiten por los mismos sistemas enzimáticos y, no es sorprendente, que ocurran interacciones importantes entre ambas. De este modo, la capacidad de estos sistemas para oxidar el retinol se ve comprometida con la presencia en el organismo de concentraciones altas o intoxicantes de alcohol. Sin embargo, con el consumo crónico o excesivo de alcohol se favorece el metabolismo del retinol, ya que el alcohol induce enzimas que degradan ambas sustancias, como el citocromo P450 microsomal hepático a la enzima retinol deshidrogenasa citosólica, enzima similar a la enzima alcohol deshidrogenasa. De tal manera que, en sujetos alcoholizados, este metabolismo acelerado del retinol es una de las causas que produce una deficiencia de vitamina A. Niveles bajos de esta vitamina en el hígado están asociados con la fibrogénesis y la activación proliferativa de células en el hígado, ambas observadas en algunos pacientes con consumo crónico de alcohol. Algunos hallazgos sugieren una implicación de las hormonas sexuales en la fisiopatología de la enfermedad hepática inducida por el

FP: 05037822-F

alcohol. Se ha demostrado que la ingesta crónica de alcohol cambia dramáticamente el medio hormonal de la sangre y el hígado en ambos sexos. El hígado es un órgano clave en esta interacción, ya que además de ser el sitio del metabolismo de las hormonas esteroides, responde a las hormonas sexuales. Debido a que el hígado en sí mismo es un órgano terminal para las acciones de las hormonas sexuales, una interrupción inducida por el alcohol en el estado de las hormonas sexuales puede resultar en un patrón cíclico y perjudicial del metabolismo de las hormonas sexuales. Las mujeres alcohólicas en sus años reproductivos también muestran profundas anomalías en la homeostasis hormonal y el potencial reproductivo; pueden tener trastornos del ciclo menstrual como amenorrea, ciclos anovulatorios o irregulares y disfunción de la fase lútea. La fertilidad a menudo se deteriora y el inicio de la menopausia es más temprano en las mujeres que consumen alcohol en forma crónica. Los niveles de estrógeno en las mujeres con amenorrea pueden ser reducidos o normales, y pueden diferir entre los grupos étnicos. En mujeres posmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, una dosis aguda de alcohol produce un aumento espectacular de los niveles de estrógeno, probablemente como resultado de la disminución del metabolismo hepático de los estrógenos. Se sugiere que el estado del estrógeno (y la progesterona) es importante en el desarrollo de una lesión hepática aguda, el impacto de las hormonas puede diferir, dependiendo del estado menopáusico / posmenopáusico y las terapias de reemplazo hormonal, cuando la ingesta de alcohol es parte de la ecuación.

EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LA ABSORCIÓN HEPÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS

El consumo crónico de alcohol exacerba la lipólisis del tejido adiposo en gran parte a través de la exacerbación a la resistencia a la insulina del tejido adiposo, aunque otros mecanismos, como la liberación de catecolaminas inducida por el alcohol, también es sinérgico. El consumo de alcohol empeora la sensibilidad a la insulina por inhibir la respuesta lipogénica de los adipocitos a la insulina, un hallazgo que se correlaciona con las observaciones en estudios clínicos que muestran que los pacientes con adicción al alcohol tienen menos masa grasa y mayores niveles de Ácidos grasos. El consumo de alcohol también puede aumentar el suministro de ácidos grasos derivados del intestino de los quilomicrones. Los quilomicrones están formados por enterocitos intestinales y son absorbidos por los hepatocitos como restos de quilomicrones a través del receptor de LDL y la proteína relacionada con el receptor de LDL después de someterse a lipólisis por lipasas. Aunque esta es una vía de aclaramiento de quilomicrones establecida, los ácidos grasos derivados de quilomicrones no son fuentes importantes de acumulación de lípidos neutros hepáticos inducidos por alcohol, a diferencia de lo que se observa con los ácidos grasos derivados del tejido adiposo blanco.

EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HEPÁTICOS

El consumo excesivo de alcohol perjudica el catabolismo de ácidos grasos predominantemente a través de la inhibición de la β-oxidación mitocondrial, que es

la contribución más significativa a la acumulación de lípidos hepáticos inducidos por el alcohol. Además de los efectos tóxicos directos del alcohol sobre las mitocondrias, la oxidación del alcohol aumenta la relación NADH:NAD, promoviendo así la oxidación del alcohol a expensas de la oxidación de ácidos grasos. El alcohol también inhibe la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT)1, un paso limitante de la velocidad en la translocación de ácidos grasos para la β-oxidación mitocondrial, al reducir la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y aumentar la actividad de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y los niveles de malonil-CoA. Teniendo en cuenta que la carnitina es un cofactor esencial para CPT1, la deficiencia de carnitina inducida por el alcohol es otro mecanismo plausible de la inhibición mitocondrial de la β-oxidación. Además de los efectos sobre CPT1, el etanol cierra los canales aniónicos dependientes de voltaje (VDAC) en la membrana externa mitocondrial. Los VDAC son responsables de la permeabilidad de la membrana externa para los metabolitos, incluido el acil-CoA graso de cadena larga, que puede conducir a la supresión de la β-oxidación.

EFECTOS DEL ALCOHOL EN LA LIPOGÉNESIS HEPÁTICA DE NOVO

Además de la absorción de ácidos grasos de fuentes extrahepáticas, los hepatocitos pueden sintetizar ácidos grasos a partir de precursores no lipídicos como azúcares y proteínas. La lipogénesis *de novo* emplea varias enzimas lipogénicas, incluidas ACC, FAS y estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1) que son controladas coordinadamente por factores transcripcionales y reguladores metabólicos, incluidos los genes reloj. Además, una serie de enzimas clave, incluidas las fosfatidilfásas (PAP) (por ejemplo, lipina) y las aciltransferasas [por ejemplo, diacilglicerol aciltransferasa (DGAT)] están involucradas en la síntesis de glicerolípidos, que contribuyen aún más a la producción de triglicéridos y fosfolípidos. La exposición al alcohol modula muchos de los factores reguladores de lípidos y enzimas lipogénicas y, al hacerlo, aumenta la acumulación de triglicéridos hepáticos, por ejemplo: SREBP-1c, ChREBP y PPARγ.

EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LOS LÍPIDOS BIOACTIVOS

El análisis lipidómico ha demostrado que el consumo crónico de alcohol promueve la acumulación de lípidos neutros y bioactivos dentro de los hepatocitos. Los lípidos neutros como los ésteres de colesterol y los triglicéridos carecen de carga, no tienen propiedades de señalización y, a menudo, están encerrados dentro de los LD. Los lípidos bioactivos son mediadores lipídicos de señalización que afectan las vías homeostáticas e inmunes celulares. El aumento de los ácidos grasos hepáticos es una característica notable en la enfermedad hepática por alcohol, reportada por muchos estudios lipidómicos, existen múltiples mecanismos para aumentar los ácidos grasos hepáticos en la enfermedad hepática por alcohol. La exposición al alcohol altera no solo la cantidad sino también la composición de ácidos grasos en el hígado. El alcohol cambia la composición de ácidos grasos de ácidos grasos saturados hacia ácidos grasos insaturados (mono y poliinsaturados). El metabo-

lismo alterado de los esfingolípidos es un área emergente de la patogénesis de la enfermedad hepática por alcohol. En particular, la ceramida lipídica bioactiva se acumula en los hígados de pacientes con esta enfermedad.

Las ceramidas son lípidos bioactivos que pueden afectar la señalización de la insulina, inducir estrés oxidativo, afectar la oxidación de las grasas y aumentar la agregación de lipoproteínas, todos los cuales están relacionados con la patogénesis de la enfermedad hepática por alcohol. La síntesis de ceramida *de novo* está modulada por la exposición al alcohol, y los niveles de ARNm de tres ceramidas sintasas (CERS1, CERS5 y CERS6) y la subunidad principal de la serina palmitoil transferasa (SPT) aumentan en los hígados humanos con enfermedad hepática por alcohol avanzada.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Holford HG. Clinical Pharmacokinetics of ethanol. Clin Pharmacokinetics. 1987;13:273-92.
2. Gessner PK. Alcoholes. En Smith CM y Reynard AM (eds). Farmacología. Editorial Panamericana, Montevideo, 1993.
3. Brown SS, Forrest JAH, Roscoe AP. A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. Lancet. 1972;2:898-00.
4. Nanji AA, Su GL, Laposata M, French SW. Pathogenesis of alcoholic liver disease--recent advances. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26:731-736.
5. Yin M, Ikejima K, Wheeler MD, Bradford BU, Seabra V, Forman DT, Sato N, Thurman RG. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model. Hepatology. 2000;31:117-123.
6. Colantoni A, La Paglia N, De Maria N, Emanuele MA, Emanuele NV, Idilman R, Harig J, Van Thiel DH. Influence of sex hormonal status on alcohol-induced oxidative injury in male and female rat liver. Alcohol Clin Exp Res. 2000;24:1467-1473.
7. Donohue TM, Curry-McCoy TV, Nanji AA, Kharbanda KK, Osna NA, Radio SJ, Todero SL, White RL, Casey CA. Lysosomal leakage and lack of adaptation of hepatoprotective enzyme contribute to enhanced susceptibility to ethanolinduced liver injury in female rats. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31:1944-1952.
8. Marsano LS, Vatsalya V, Hassan A, McClain CJ. Alcoh Non-Alcoh Fatty Liver Dis. Springer; 2016. Clinical features, disease modifiers, and natural history of alcoholic liver disease; p. 165-82.
9. Carr RM, J Correnti. Insulin resistance in clinical and experimental alcoholic liver disease. Ann N Y Acad Sci. 2015;1353:1-20.
10. Zhao C, Y Liu, J Xiao, L Liu S. Chen M, Mohammadi CJ, McClain X Li, W Feng. FGF21 mediates alcohol-induced adipose tissue lipolysis by activation of systemic release of catecholamine in mice. J Lipid Res. 2015;56:1481-1491.
11. Sookyoung Jeon, Rotonya Carr. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. Journal of Lipid Research. 2020;61:471-479.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
5

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA)

Dra. Fátima Higuera de la Tijera
Dr. José Luis Pérez Hernández

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas del inglés, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), también actualmente denominada enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas del inglés, Metabolic Associated Fatty Liver Disease) es hoy en día la enfermedad hepática más común a nivel mundial, posicionándose así mismo, como la causa líder que motiva el trasplante hepático.[1-3]

Clásicamente se define a la NAFLD como un trastorno metabólico que se caracteriza por esteatosis macrovesicular que afecta más del 5 % de los hepatocitos en individuos sin consumo significativo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos ni otras causas conocidas de esteatosis secundaria. Esta enfermedad tiene un rango clínico-patológico que va desde la esteatosis simple, a la esteatohepatitis (NASH, por sus siglas del inglés Non-Alcoholic Steato Hepatitis), llegando al desarrollo de fibrosis y cirrosis, además representando riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) incluso en etapas previas al desarrollo de cirrosis.[4] Sin embargo, un grupo de expertos recientemente ha propuesto migrar hacia criterios positivos para realizar el diagnóstico, en sustitución a meros criterios de exclusión para definir la presencia de esta enfermedad, proponiendo una nueva nomenclatura haciendo referencia al origen asociado a la disfunción metabólica de esta entidad, o MAFLD;[5-7] y a pesar de que existe cierto debate entre expertos aún sobre si este nuevo término es correcto;[8,9] si bien el término NALFD *versus* MAFLD no parece tener un impacto significativo en cuanto a modificar la prevalencia de la enfermedad,[10] si existe evidencia de que MAFLD resulta ser una definición más práctica para identificar pacientes con enfermedad hepática grasa que exhiben un mayor riesgo de progresión hacia la fibrosis/cirrosis de la enfermedad;[11-13] además de tener mejor desempeño para identificar pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV),[14] e igualmente resulta

FP: 05037822-F

en un término con mejor desempeño para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC).[15]

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

Se estima que afecta al 25 % de la población mundial padece MAFLD, de los cuales, entre el 3 al 5 % padece NASH, donde basado en un análisis de datos de la cohorte NHANES (del inglés: National Health and Nutrition Examination Survey) se estima una prevalencia de NASH son fibrosis avanzada del 1.74 %, lo que representa que a su vez, del 1 al 2 % de los casos están en riesgo de desarrollar cirrosis.[16] A nivel regional es subcontinente más afectado es Medio Oriente con una prevalencia de MAFLD estimada en el 31.79 %, seguido de América Latina con el 30.45 %, después Asia con el 27.34 %, Norteamérica con el 24.13 %, Europa con el 23.71 % y finalmente África con el 13.48 %.[17]

Adicionalmente, la incidencia de MALFD va en aumento, por citar un ejemplo, En Estados Unidos, Estes C. *et al*.,[18] a través de un análisis mediante modelos de Markov para pronosticar la progresión de la enfermedad, reportaron que se estima un incremento del 21 % en los casos prevalentes de MAFLD pasando de 83.1 millones de personas en el año 2015, a 100.9 millones de personas para el 2030; mientras que los casos prevalentes de NASH aumentarán en un 63 %, de 16.52 millones a 27.0 millones de casos. La prevalencia general de NAFLD entre la población adulta (≥ 15 años) se proyecta alcanzará el 33.5 % para 2030, y la edad promedio de la población con MAFLD aumentará de 50 a 55 años durante el periodo 2015-2030. Este mismo estudio indica que la progresión de la enfermedad también se pondrá de manifiesto, donde se estima que la incidencia de cirrosis descompensada se incrementará en un 168 % alcanzando 105 430 casos para 2030, mientas que la incidencia del CHC aumentará en un 137 % llegando a 12 240 casos, y la mortalidad por causa hepática incrementará 178 % estimándose 78 300 defunciones en 2030. Durante 2015-2030, se proyecta que habrá casi 800 000 muertes hepáticas en exceso. De tal manera que el control de condiciones metabólicas como diabetes y obesidad y fomentar estilos de vida más saludables son cruciales para mitigar la carga de la enfermedad.

Además del impacto asociado a mortalidad por causa hepática, la MAFLD tiene impacto sistémico con múltiples comorbilidades relacionadas (Figura 5.1),[18] en donde la mortalidad cardiovascular es la causa más relevante de fallecimiento en estos pacientes;[19,20] siendo el factor predictivo más relevante la presencia y el grado de fibrosis hepática.[21,22]

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

A grandes rasgos podemos resumir los aspectos más relevantes involucrados en MAFLD de la siguiente manera: Un estilo de vida sedentario, acompañado de una nutrición inadecuada caracterizada por ser alta en calorías, con exceso de grasas saturadas y rica en fructosa, son los detonantes principales de MAFLD,[23] en donde los primeros cambios ocurren mediante incremento de la lipolisis y aumento de la concentración de ácidos grasos libres (AGL), aumento de adipocinas y reducción de adiponectina, todos ellos cambios relacionados a resistencia a la insulina (RI) en el tejido adiposo que condiciona a su vez cambios que intentan contrarregular dicha RI favoreciendo así la hiperinsulinemia acompañada de hiperglucemia, cambios que a

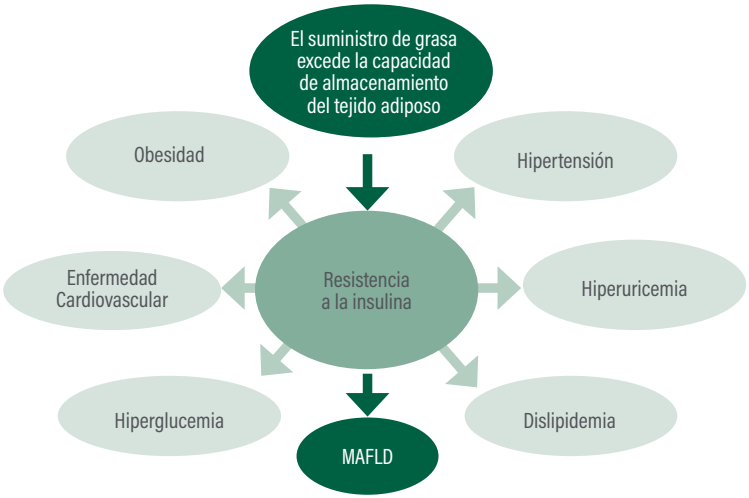


Figura 5.1. Obesidad y resistencia a la insulina como detonantes cardinales de la patogenia que ocasiona MAFLD y principales comorbilidades relacionadas

Obesidad y resistencia a la i MAFLD y principales comorbilidades relacionadas

Adaptado de Gruben N, et al. Biochim Biophys Acta. 2014;1842:2329.

su vez contribuyen también a favorecer una mayor distribución de AGL que van al hígado en donde se depositan en forma de triglicéridos generando el primer cambio de la MALFD que es la esteatosis, si el estímulo no se controla, se favorecerá a continuación el metabolismo de estos lípidos excesivos en el parénquima hepático, y derivado de dicho metabolismo se genera lipotoxicidad, y estrés oxidativo que condicionan disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico, que a su vez, detonan la respuesta inflamatoria generando un proceso de esteatohepatitis con degeneración y apoptosis gradual de hepatocitos (formación de cuerpos hialinos de Mallory, hepatocitos en "balón") y en última instancia encendiendo factores de reparación; es decir, mecanismos de cicatrización que culminan siendo más deletéreos al generar y perpetuar el proceso de fibrosis hepática hasta su última fase que será la cirrosis.[18,24-27]

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y CARACTERIZACIÓN DEL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

Escrutinio de esteatosis hepática

Las guías europeas recomiendan realizar una evaluación hepática en todo paciente con presencia de factores de riesgo metabólico,[28] que de acuerdo a la nueva propuesta de definición de criterios diagnósticos de MAFLD deberían serían todos aquellos pacientes que cumplan con la definición operativa como se muestra en la Figura 5.2. Al ser un diagnóstico actualmente basado en criterios positivos; la presencia de consumo riesgoso de alcohol, de hepatitis virales crónicas B o C (particularmente genotipo 3), de enfermedad por hígado graso inducida por fármacos, ya no excluye la posibilidad de MAFLD;[5] es decir se consideran enfermedades concurrentes, siendo las más frecuentes las mencionadas, pero no limitante a estas.[28]

FP: 05037822-F

El estudio más costo-efectivo de escrutinio para esteatosis hepática es el ultrasonido (US), no solo por su amplia disponibilidad, sino porque provee información complementaria de otras posibles patologías hepatobiliares. La sensibilidad del US para detectar esteatosis varía entre el 60 y el 94 %, y la especificidad, entre el 84 y el 95 %. La determinación de esteatosis hepática por técnicas basadas en resonancia magnética tiene una alta precisión diagnóstica (similar a la biopsia); sin embargo, su disponibilidad es limitada y su costo puede ser elevado.[4]

Cuando no se tiene acceso al US, podrían emplearse métodos serológicos o scores, los mejor validados para identificar esteatosis son el índice de hígado graso (FLI), el SteatoTest®, el índice de esteatosis hepática (HSI), el puntaje de esteatosis hepática en enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD-LFS);[28-31] todas ellas han sido validadas externamente en la población general o en individuos con obesidad de grado 3 y predicen de manera variable los resultados metabólicos, hepáticos y cardiovasculares o la mortalidad. Estas puntuaciones se asocian a la RI y predicen de manera fiable la presencia, pero no la gravedad, de la esteatosis.[28]

La biopsia se considera el estándar de oro para establecer el diagnóstico de esteatosis; sin embargo, para fines de escrutinio de esteatosis no se recomienda en la práctica clínica diaria, ya que los métodos no invasivos antes descritos resultan suficientes con este fin.[4,28]

Estratificación del grado de fibrosis y riesgo de progresión

La determinación de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanino aminotransferasa [ALT], gama glutamiltranspeptidasa [GGT]) se recomienda como estrategia complementaria a los estudios previamente descritos,[4,28] en donde si bien, un

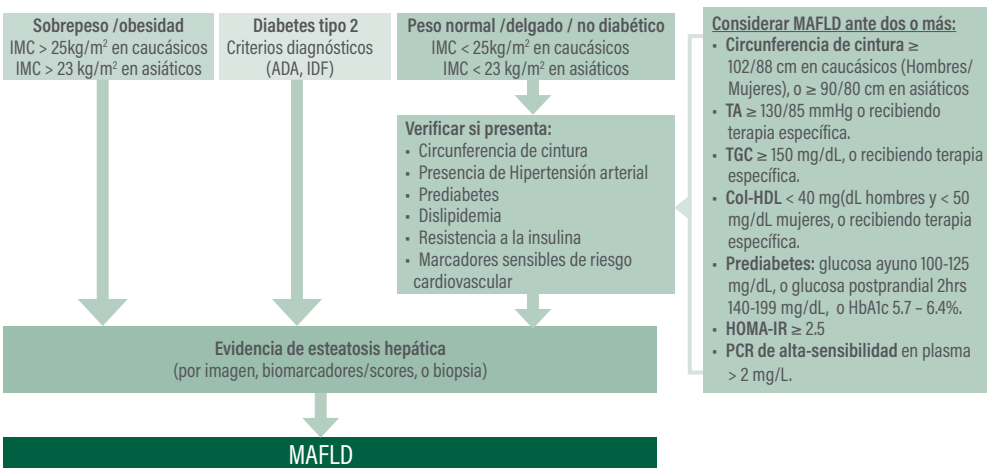


Figura 5.2.

Evaluación recomendada en un paciente con factores de riesgo metabólico

Modificado de Ref. 6: Fouad Y, et al. Liver Int. 2020;40(6):1254-61.
ADA, Asociación Americana de Diabetes; IDF, Federación Internacional de Diabetes; Col-HDL, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HOMA-IR, índice de resistencia a la insulina; IMC, índice de masa corporal; MAFLD, Hígado graso de origen metabólico; PCR, proteína C reactiva; TA, tensión arterial; TGC, triglicéridos.

resultado normal no descarta la presencia de NASH, su alteración a la alza si obliga a indagar más exhaustivamente en el abordaje del paciente y clasificación en diferentes grupos de riesgo, en donde cobran relevancia la aplicación de biomarcadores no invasivos y la elastografía de transición (ET) para evaluar la presencia y grado de fibrosis hepática.[28,32-35] El consenso de Baveno VII indica que independientemente de la etiología un resultado <10 kPa representa un bajo riesgo < 1 % a 3 años de desarrollar descompensación o mortalidad relacionada a la enfermedad hepática, un rango entre 10 y 15 kPa sugiere enfermedad hepática crónica avanzada compensada (EHCAC) y un valor > 15 kPa es altamente indicativo de EHCAC.[32] Sin embargo, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda puntos de corte más estrictos en el resultado de la evaluación a través de ET. La elastografía por resonancia magnética (ERM) es también muy útil en este contexto, en donde un estudio de cohorte demostró que la ERM ≥3,3 kPa y la puntuación FIB-4 ≥1,6 se encontraron en fibrosis en estadio 2 (fibrosis significativa) o superior con un valor predictivo positivo del 97.1 %. Esta combinación siguió siendo significativa con un valor predictivo positivo del 91.0 % en una cohorte de validación, lo que sugiere que los pacientes que cumplen con ambos puntos de corte en la aplicación secuencial de pruebas no invasivas podrían no necesitar someterse a una biopsia hepática para la posterior estratificación del riesgo.[36] La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para evaluar la presencia de NASH y de fibrosis y su grado, a la fecha, se sigue considerando necesaria la biopsia para confirmar a los pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad (Figura 5.3).[4,28]

MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE

Control de sobrepeso u obesidad. La primera y más importante línea de acción es la modificación del estilo de vida promoviendo la actividad física, una nutrición balanceada saludable (idealmente guiada por un nutriólogo experto), las recomendaciones nutricionales deben fomentar la restricción calórica y la exclusión de alimentos procesados y alimentos y bebidas con un contenido añadido elevado de fructosa. Tanto el ejercicio aerobio como el entrenamiento de resistencia reducen de manera eficaz la grasa hepática. El tipo de ejercicio deberá individualizarse en función de las preferencias de cada paciente, con objeto de favorecer el apego a largo plazo.[28] Adicionalmente, no debemos olvidar la importancia de atender las comorbilidades psicológicas/psiquiátricas que puedan estar relacionadas al sobrepeso/obesidad.[4,28,34,36] La farmacoterapia o la cirugía bariátrica pueden ser una opción para coadyuvar en el control de peso cuando el paciente así lo requiere por criterios específicos.[36]

Control metabólico y reducción del riesgo cardiovascular. En pacientes con riesgo bajo de progresión de la MAFLD el cuidado estándar de la diabetes tipo 2 es apropiado, sin embargo, en pacientes con riesgo moderado/alto de progresión de la MAFLD se recomienda preferir esquemas terapéuticos que además del óptimo control glucémico, coadyuven en la pérdida de peso, reducción del riesgo cardiovascular, o tengan acción demostrada benéfica en mejorar la NASH sin empeorar el grado de fibrosis, por ejemplo antagonistas de receptores de péptido similar a glucágon-1 (GLP-1-RA) y pioglitazona.[36] La prescripción de estatinas debe instaurarse para el control de la dislipidemia y considerarse también de acuerdo al riesgo

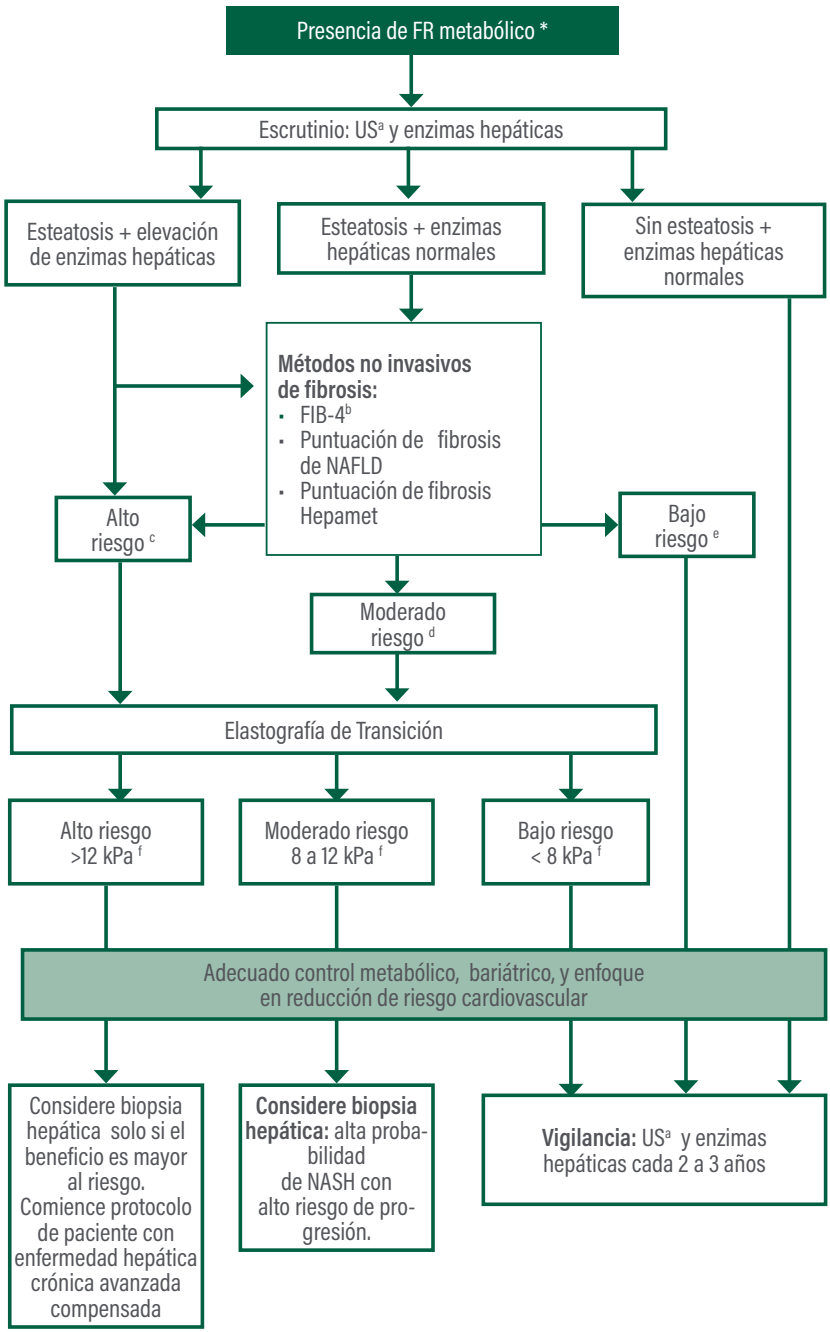


Figura 5.3. Algoritmo de escrutinio de MAFLD y clasificación del riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo metabólico

FP: 05037822-F

* Evalúe siempre presencia de enfermedades concurrentes.

a) US es de primera elección, solo si no tiene acceso al mismo utilice el índice de hígado graso (FLI), el SteatoTest®, el índice de esteatosis hepática (HSI), o el puntaje de esteatosis hepática en enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD-LFS).

b) FIB-4 es el más validado y parece ser el más exacto.

c) Alto riesgo: FIB-4 < 1.3, Puntuación de fibrosis de NAFLD < -1.455, Puntuación de fibrosis Hepamet < 0.12.

d) Moderado riesgo: FIB-4 = 1.3 a 2.67, Puntuación de fibrosis de NAFLD ≤ -1.455 a ≤ 0.675, Puntuación de fibrosis Hepamet = 0.12 a 0.47.

e) Bajo riesgo: FIB-4 >2.67, Puntuación de fibrosis de NAFLD > 0.675, Puntuación de fibrosis Hepamet > 0.47.

f) Los pacientes clasificados con riesgo moderado/alto deben ser evaluados en especialidad , los de bajo riesgo pueden continuar vigilancia y manejo en atención primaria.

Abreviaturas: FIB-4, índice de fibrosis hepática-4; FR, factores de riesgo, MAFLD, enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica; NAFLD, enfermedad hepática grasa no alcohólica; NASH, esteatohepatitis no alcohólica; US, ultrasonido,

Elaborado con información de:

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 ;18(1):216-25.e5

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2021:S0168-8278(21)02299-6.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.

Higuera-de-la-Tijera F, Córdova-Gallardo J, Buganza-Torio E, Barranco-Fragoso B, Torre A, Parraguirre-Martínez S, et al. Hepamet Fibrosis Score in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Mexico: Lower than Expected Positive Predictive Value. Dig Dis Sci. 2021;66(12):4501-7.

Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al . Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2021;161(5):1657-69.

cardiovascular individual estimado en cada paciente.[36,37] Si bien a la fecha no existen marcadores o scores diseñados o validados para estimar el riesgo cardiovascular de forma específica en pacientes con MAFLD o NASH, una herramienta que puede resultar práctica y que ha demostrado ser clínicamente útil para estratificar el riesgo y decidir que pacientes pueden beneficiarse de tratamiento o profilaxis, en otras condiciones de riesgo metabólico, es el algoritmo de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica diseñado por la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC), conocido como ASCVD (por sus siglas del inglés: Atherosclerotic Cardiovascular Disease).[37] Los pacientes con MAFLD tienen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, la modificación agresiva de los factores de riesgo de cardiovascular debe considerarse en todos los pacientes con MAFLD. En general las estatinas se consideran seguras en pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada, pero se recomienda precaución en el cirrótico descompensado ya que no existen estudios de seguridad en esta subpoblación.[34]

Consumo de alcohol. Para evitar el daño dual, los pacientes con MAFLD deben evitar el consumo riesgoso de alcohol,[34] definido como más de dos copas estándar al día en mujeres y más de tres copas estándar al día en hombres.[38] Respecto a un consumo menor al anteriormente descrito, no existe evidencia suficiente para emitir una recomendación al respecto.[34]

Terapias específicas para mejorar la esteatohepatitis sin empeorar el grado de fibrosis. Deben reservarse a pacientes clasificados con riesgo intermedio a alto de progresión de la enfermedad (Figura 5.3), e idealmente todavía muchos expertos recomiendan se lleve a cabo posterior a la confirmación histológica mediante la toma de biopsia hepática de criterios clásicamente definidos por presentar actividad necroinflamatoria mayor o igual a 4 puntos o grado de fibrosis significativo o avanzado (F2 o F3), los datos de seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis por NASH son limitados.[37] Si bien a la fecha no existe un fármaco aprobado por las agencias regulatorias, se consideran alternativas "fuera de etiqueta" que en términos generales han demostrado tener impacto benéfico en mejorar la NASH sin empeorar el grado de fibrosis la vitamina E, donde preferentemente la evidencia se sustenta en estudios con pacientes no diabéticos; pioglitazona, con evidencia que se sustenta prioritariamente en pacientes con diabetes y con el riesgo de incremento de peso corporal que puede conllevar.[4,28,34] Recientemente, los GLP-1-RA han demostrado ser agentes prometedores para tratar la NASH, además del beneficio demostrado y validado en cuanto a pérdida de peso, pero se requieren más estudios que los validen.[37]

OTRAS ESTRATEGIAS COADYUVANTES POTENCIALES

Se ha demostrado que la deficiencia de enzimas involucradas en el metabolismo de la S-adenosilmetionina (SAMe), el principal donante biológico de metilo en humanos que es abundante en el hígado conduce al desarrollo de NASH.

La deficiencia de metionina adenosiltransferasa 1A (MAT1A) provoca depleción de SAMe, pero además también ocasiona una disminución de la biosíntesis de fosfatidilcolina (PC), con alteración de la relación PC/fosfatidiletanolamina (PE), en este contexto se sabe que el hígado es capaz de inhibir la secreción de PC, con el objetivo de restaurar sus niveles a la normalidad, lo que a su vez perjudica la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), resultando en un incremento en la acumulación de triglicéridos a nivel hepático. El tratamiento con SAMe es una terapia potencialmente efectiva en algunos pacientes con NASH, particularmente aquellos que tienen niveles reducidos de SAMe hepático (debido a la disminución de la expresión de MAT1A). Su mecanismo probablemente implica mejorar la relación PC/PE, corregir la exportación deteriorada de VLDL desde el hígado y disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias. Los metabolitos séricos de SAMe podrían servir como biomarcadores para identificar a las personas que lograrían beneficiarse de su utilización.[39]

REFERENCIAS

1. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. Nutr Clin Pract. 2020;35(1):72-84.
2. 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(1):11-20.
3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531-44.
4. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2019;84(1):69-99.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1.
6. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. Liver Int. 2020;40(6):1254-61.
7. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. Liver Int. 2020;40(12):3018-30.
8. Fouad Y, Elwakil R, Elsahhar M, Said E, Bazeed S, Ali Gomaa A, et al. The NAFLD-MAFLD debate: Eminence vs evidence. Liver Int. 2021;41(2):255-60.
9. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. Hepatology. 2021;73(3):1194-8.
10. Wong VW, Wong GL, Woo J, Abrigo JM, Chan CK, Shu SS, et al. Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2161-71.e5.
11. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. Liver Int. 2020;40(9):2082-9.
12. Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, Nguyen MH. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2172-81.e6.
13. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. Liver Int. 2020;40(12):3018-30.
14. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2138-47.e10.
15. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, et al. MAFLD and risk of CKD. Metabolism. 2021;115:154433.
16. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. Am J Gastroenterol 2017;112:581- 7.
17. 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(1):73-84.
18. Gruben N, Shiri-Sverdlov R, Koonen DP, Hofker MH. Nonalcoholic fatty liver disease: A main driver of insulin resistance or a dangerous liaison? Biochim Biophys Acta. 2014;1842(11):2329-2343.
19. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015;61(5):1547-54.
20. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010;363: 1341-50.

FP: 05037822-F

21. Schonmann Y, Yeshua H, Bentov I, Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. Dig Liver Dis. 2021;53(1):79-85.
22. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. Curr Diab Rep. 2021;21(5):15.
23. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis. 2014;18(1):91-112.
24. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology. 2010;52:774–88.
25. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012;142:711–25.
26. Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:387–400.
27. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2016;150:1769–77.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.
29. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology. 2009; 137(3):865-72.
30. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V; LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40(10):1209-22.
31. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. PLoS One. 2014; 9(4):e94059.
32. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2021:S0168-8278(21)02299-6.
33. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(1):216-25.e5
34. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
35. Higuera-de-la-Tijera F, Córdova-Gallardo J, Buganza-Torio E, Barranco-Fragoso B, Torre A, Parraguirre-Martínez S, et al. Hepamet Fibrosis Score in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Mexico: Lower than Expected Positive Predictive Value. Dig Dis Sci. 2021;66(12):4501-7.
36. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2021;161(5):1657-69.
37. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;316(19):1997-2007.
38. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, Bessone F, Chaves Araujo R, Higuera-De la Tijera F, Restrepo JC, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Ann Hepatol. 2019;18(3):518-35.
39. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Exp Biol Med (Maywood). 2015;240(6):809-20.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
6

DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Dra. Olivia de Jesús Montoya
Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza

DEFINICIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, del inglés drug-induced liver injury) es una entidad compleja que desde el punto de vista sintomático puede simular casi todos los tipos de enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Los agentes causales de este padecimiento inicialmente se restringieron a productos farmacéuticos; sin embargo, se ha establecido que muchos suplementos de herbolaria y dietéticos también pueden producirla.[1] Pese a los requerimientos estrictos para el desarrollo de medicamentos impuestos por agencias reguladoras, el DILI es un problema de salud creciente, así como un motivo importante por el cual no se aprueban algunos fármacos, se retiran del mercado otros ya comercializados y se adoptan medidas reguladoras.

EPIDEMIOLOGÍA

En occidente, acetaminofén continúa siendo una de las principales causas de DILI. En Asia, la prescripción de suplementos alimenticios representa la causa principal de DILI.[2]

- **DILI en México:** El daño hepatocelular inducido por fármacos en México tiene una fuerte asociación cultural. Ya que se ha observado que estados con una mayor población indígena, como Oaxaca, tienen mayor consumo de herbolaria.

  Los productos más usados en México son: Scoparia dulcis L. (Culantrillo), Citrus aurantium L. Naranja cítrica), Prunus persica L. (Durazno), Rosmarinus officinalis L. Romero), Equisetum hyemale L. (Cola de caballo), Tilia mexicana Schlechtendal (Tilia), and Morus alba L. (Morera blanca).[3]

FP: 05037822-F

FISIOPATOLOGÍA

En el contexto del daño que ocurre por un agente conocido ya como hepatotóxico, la exposición a este fármaco induce muerte celular por necrosis o apoptosis. Sin embargo, en la presencia de DILI idiosincrático es un proceso complicado que involucra la formación de metabolitos y de la respuesta inmune del huésped.

La mayoría de los fármacos que inducen DILI son lipofílicos y se metabolizan en el hígado. Pasan por fase 1 del metabolismo y usualmente son mediadas por el sistema de citocromo p450.

La generación de bioactivos intermediarios o metabolitos activos es un paso importante que lleva al desarrollo DILI intrínseco e idiosincrático. Estos productos se inactivan por lo general, en reacciones de fase 2. Si las vías de conjugación están saturadas por exceso de producción del metabolito tóxico, esto lleva a la producción de especies reactivas de oxígeno y depleción de ATP. Este proceso lleva a la disfunción celular mediada por daño a los organelos y activación de las vías de estrés, que ocasionan la disrupción de la permeabilidad de la pared celular y por tanto, necrosis y muerte.[4-6]

A su vez, el daño inducido por la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Sobre esto, se ha establecido una teoría importante:

- Hipótesis de los haptenos y neoantígenos. En la primera, la unión irreversible de estos metabolitos activos a proteínas celulares forma neoantígenos, o también llamados haptenos. Estos neoantígenos son presentados al complejo mayor de histocompatibilidad, desencadenando una respuesta inmune contra el hepatocito; compuesta por linfocitos T citotóxicos, natural killer y células B. En algunos casos, los haptenos pueden generar también anticuerpos contra citocromo P450, ocasionando muerte celular.[7]

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DILI

Relacionados con el paciente

- **Edad.** Se ha encontrado una mayor susceptibilidad al desarrollo de DILI conforme la edad avanza. Siendo hasta 5 veces más probable el desarrollo de daño hepático inducido por fármacos en pacientes mayores de 70 años que en los jóvenes.[8]
- **Género.** Previamente se relacionaba un mayor riesgo de presentar DILI en mujeres. Sin embargo, en algunas series de Islandia, Estados Unidos y España no se ha presentado una mayor prevalencia en mujeres. Algo que cabe destacar en relación al género es que sí se ha observado mayor probabilidad de desarrollar falla hepática aguda en mujeres que en hombres y cierta susceptibilidad de desarrollar DILI en mujeres ante la exposición de fármacos específicos como Minociclina y Nitrofurantoína. Que se presentan con algunas características autoinmunes.[9]
- **Raza.** La etnicidad tiene relevancia tanto en frecuencia, patrón de daño hepático y pronóstico. En DILIN E.U. (Base de datos Estadounidense del daño hepático inducido por fármacos) Se ha reportado que pacientes Afroamerica-

nos tienen mayor riesgo de desarrollar DILI crónico y daño hepático severo; así como a presentar DILI más jóvenes en comparación a caucásicos. Los agentes más comúnmente relacionados en este grupo son trimetoprim/sulfametoxazol, metildopa y fenitoína.[10]

- **Embarazo**. La información sobre DILI en el embarazo es limitada. Sin embargo, los fármacos que más se han relacionado durante esta etapa son metildopa, hidralazina, propiltiuracilo y tetraciclina.[11]
- **Consumo de alcohol.** La fisiopatología de DILI por acetaminofén, en el contexto del consumo de alcohol depende totalmente del patrón de consumo de este. Por una parte, el consumo de Acetaminofén de manera concomitante con alcohol puede llegar a conferir un factor protector, ya que ambos compiten por CYP2E1. Lo cual ocasiona una menor producción del metabolito tóxico N-Acetil-benzoquinina-imina. En contraste, el uso crónico de alcohol aumenta el riesgo de toxicidad por Acetaminofén, ya que actúa como un inductor de CYP2E1.[12]
- **Enfermedad hepática crónica y comorbilidades.** Pacientes con enfermedad hepática preexistente, tienen mayor riesgo de desarrollar DILI severo y el triple de riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sin comorbilidades.[13] Dentro de estas, NAFLD representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de DILI. En este contexto se ha hipotetizado el uso de estatinas como factor protector. Sin embargo, de momento solo se recomienda su uso para el manejo de dislipidemia en los pacientes con NAFLD.[14]

Uno de los nuevos biomarcadores para DILI es la Gammaglutamil transpeptidasa (GGT). Un modelo de regresión logística en pacientes vietnamitas publicado en 2022 por *The Journal of Clinical Pharmacology* identificó que el riesgode desarrollar DILI aumenta en un 10 % por cada UI/L por encima de los valores basales de GGT posterior al inicio del fármaco. Este modelo demostró una sensibilidad del 78.1 % y especificidad del 89.8 % para predecir el desarrollo de DILI. Algunas de las ventajas de este biomarcador es que tiene poca variabilidad entre las diferencias demográficas y comorbilidades. Así como ninguna diferencia entre edad y sexo. La justificación es que al ser una enzima que se localiza en la matriz mitocondrial de los hepatocitos, ésta se puede liberar de manera temprana en DILI si la causa del daño es a nivel mitocondrial.[15] La desventaja de este biomarcador es que puede cursar con cambios en otros escenarios clínicos como obstrucción biliar, cambios circulatorios que ocasionan isquemia e incluso el uso de ciertos fármacos como Colestiramina. A pesar de esto, sigue siendo un biomarcador que promete tener un papel importante en la detección temprana de desarrollo de DILI.

- **Genética.** Algunos polimorfismos de nucleótidos así como en algunas regiones de HLA,t1 se han relacionado mayor riesgo de desarrollar DILI. En EUA y Reino Unido han identificado polimorfismos como HLA 5721, HLA-DRB*15:01 y HLA DQB1*0602, que se han relacionado a susceptibilidad a desarrollar DILI por amoxicilina/clavulanato. Así como HLA B*35:02, que se ha encontrado conferir un 16 % de riesgo de desarrollo de DILI por minociclina. La importancia clínica de realizar estudios genéticos es que la negatividad a portar alguno de estos alelos tiene un valor predictivo negativo para

FP: 05037822-F

desarrollo de DILI del 95 %, lo cual podría ayudar a hacer diagnósticos más certeros de esta entidad.[16,17]

Relacionados con el fármaco

- **Dosis.** Se ha encontrado que una dosis diaria de 50 mg o más de un fármaco, representa el 70-80 % de los casos de DILI a nivel mundial, en múltiples estudios internacionales.
- **Metabolismo del fármaco.** Medicamentos orales con más del 50 % de metabolismo hepático y excreción biliar, confieren mayor riesgo de desarrollo de DILI e ictericia, respectivamente. Actualmente han surgido innovaciones como "Liver on a chip" y paneles de evaluación de hepatotoxicidad directa que usan células hepáticas pluripotenciales con el objetivo de evaluar la hepatotoxicidad de fármacos de manera directa en vez de esperar a cumplir protocolos de seguridad. Otro de los beneficios de estos modelos es la capacidad de detectar diferentes fenotipos de daño hepático.[18]
- **Fármacos lipofílicos.** Fármacos con potencial hepatotóxico comparten algunas características, dentro de ellas, fármacos con alta lipofilicidad que tienden a tener mayor volumen de distribución. Por lo general, con un LogP>3 y dosis mayor de 100 mg al día. Estas características se han relacionado con un mayor riesgo de DILI.[19]

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de DILI debe ser de exclusión. No existe una característica clínica específica para la enfermedad ya que se puede presentar desde una elevación asintomática de aminotransferasas, patrón colestásico, falla hepática aguda; DILI crónico en el contexto de un diagnóstico reciente de cirrosis o bien, cuadro similar a hepatitis autoinmune. Por lo que es relevante identificar un patrón de daño hepático significativo. Las manifestaciones clínicas que sugieren hipersensibilidad inmunomediada como rash, fiebre, edema periorbitario, artralgias, eosinofilia y leucocitosis. No son necesarias para establecer el diagnóstico pero es importante buscarlas ya que ¼ de los pacientes pueden presentarlas.

Identificación del patrón de DILI

Es importante una vez identificado el patrón de daño hepático ya sea hepatocelular, colestásico o mixto. Ya que a partir de ello, se establecen los diagnósticos diferenciales. Una herramienta útil en este caso es el factor R, el cual representa una expresión cuantitativa del patrón de daño hepático. Este se define por la razón de ALT sobre FA. Ambos se expresan en múltiplos del límite normal superior. De esta manera, un índice > 5 indica daño hepatocelular, determinado por una elevación predominante de ALT; un índice < 2 indica patrón colestásico, determinado por la elevación principal de FA. Por último, un índice de 2-5 indica un patrón de daño mixto.[20]

DILI hepatocelular

Es el patrón de daño más frecuente en DILI, reportado en un 25-75 % en España, América Latina y EUA según datos recabados por DILIN, los pacientes con daño hepatoce-

lular tienden a ser más jóvenes, tienen menos probabilidad de desarrollar ictericia como manifestación clínica y tienden a presentar muerte relacionada con DILI con mayor frecuencia. De igual manera, el daño hepatocelular tiene un riesgo de 2-3 veces de requerir trasplante hepático.

El patrón de daño hepatocelular + Ictericia en DILI representa un patrón conocido como "Ley de Hy". Donde se reconoce una elevación de ALT > 3 veces el LNS, con bilirrubinas totales >2 veces el LNS, con la exclusión de otras causas de colestasis. Este tipo de daño tiene una tasa de fatalidad del 10 %.[21]

Adaptación

Se define como una alteración leve y transitoria de las pruebas de funcionamiento hepático secundario a la administración de un fármaco, que se caracteriza por ser persistente y sin progresión o regresa a la normalidad a pesar de que se continúe la administración del fármaco que lo originó. Ejemplos comunes de adaptación hepática son las estatinas e isoniacida.

En este contexto, si se detecta elevación leve de las enzimas hepáticas, el clínico puede evaluar la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas y dar seguimiento a 3 meses para valorar la progresión de dicha alteración.[22]

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes que cursan con DILI tienen regresión tanto clínica como bioquímica. Sin embargo, hasta en el 5-20 % puede haber desarrollo de enfermedad hepática crónica o DILI crónico, el cual se define por la persistencia de elevación de enzimas hepáticas por más de 6 meses a pesar del retiro del fármaco.[22]

CLASIFICACIÓN

De manera convencional, DILI se divide en dos tipos: Intrínseco e idiosincrático.

- **DILI intrínseco.** Daño predecible, que ocurre con una relación dosis-dependiente. El prototipo de este tipo de DILI es el daño inducido por acetaminofén. Donde las vías de conjugación para su metabolismo se saturan y por lo tanto generan N-acetil-p-benzoquinina-imina, que es un metabolito tóxico altamente reactivo que conduce a necrosis hepatocelular.
- **DILI Idiosincrático.** Daño no predecible y difícil de replicar incluso en modelos experimentales. Este tipo de daño se caracteriza por tener un periodo de latencia variable. Previamente, se consideraba que este tipo de daño no tenía asociación a dosis. Sin embargo, en la última década se ha mostrado una asociación a fármacos que tienen una prescripción de > 50 mg/día.[23]

Hacer el diagnóstico de DILI representa un reto, debido a la superposición de enfermedad hepática tanto aguda como crónica. Por lo que este continúa siendo un diagnóstico de exclusión. Debido a esto, es imprescindible realizar una buena historia clínica y reconocer el patrón de daño al que se está enfrentando. Ya que DILI puede presentarse en un periodo de latencia largo en algunas ocasiones, es importante investigar de manera detallada todos los fármacos a los que ha estado expuesto el paciente,

así como el tiempo transcurrido entre el consumo y el desarrollo de síntomas. Teniendo en cuenta que el patrón de daño puede cambiar durante el curso de desarrollo de DILI.

La presentación clínica puede ser muy variable, desde elevación asintomática de enzimas hepáticas hasta síntomas poco específicos como malestar general, dolor abdominal, nausea o incluso ictericia, prurito y encefalopatía.

EVALUAR LA CAUSALIDAD

Existen algunas herramientas útiles en la práctica clínica, como LiverTox https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/ que muestran un perfil de seguridad completo del fármaco consultado, así como el patrón de daño hepático relacionado.

Escalas

El sistema RUCAM ((Russel Uclaf causality assesment Method) es la evaluación de datos clínicos, bioquímicos, serológicos y características radiológicas de daño hepático, que genera una puntuación general resultado de la evaluación continua que refleja la probabilidad de que el daño hepático se deba a un medicamento específico. Este sistema evalúa la anormalidad en las pruebas de función hepática con o sin manifestaciones clínicas. RUCAM (Russel Uclaf causality assesment Method) identifica daño hepático usando la elevación de ALT > 5 veces el límite normal superior y/o FA > 2 veces el límite normal superior (Cuadro 6.1).

El RUCAM es ampliamente utilizado para evaluar la causa del daño hepático por medicamentos fundamentado en decisiones regulatorias respecto a medicamentos respecto a los medicamentos implicados en el daño hepático causado por medicamentos. El RUCAM ha sido evaluado en precisión, reproducibilidad, y variabilidad inter observador, y se desarrolló moderadamente bien.[24]

BIOPSIA HEPÁTICA

Realizar biopsia en el contexto de DILI tiene la principal función de excluir otras causas de daño hepático, así como evaluar el grado de inflamación y necrosis. No es un estudio que se recomiende de manera rutinaria en todos los pacientes con DILI. Sin embargo, la persistencia del daño hepático es un fuerte argumento a favor de realizar

Cuadro 6.1. Escala de evaluación clínica de causalidad: Definiciones

Etiqueta (puntuación)	Probabilidad	Descripción
Definitivo (1)	> 95 %	La evidencia del fármaco que causa la lesión está más allá de toda duda razonable
Muy probable (2)	75 % - 95 %	La evidencia de que el fármaco causa la lesión es clara y convincente, pero no definitiva
Probable (3)	50 % - 74 %	La preponderancia de la evidencia apoya el vínculo entre el fármaco y la lesión hepática
Posible (4)	25 % - 49 %	La evidencia del fármaco que causa la lesión es equívoca pero está presente
Improbable (5)	< 25 %	Existe evidencia de que un factor etiológico diferente a un fármaco causó la lesión

Puntajes de sistema RUCAM y la probabilidad de causalidad entre la presentación de DILI y el fármaco. hepatología. 2010 junio; 51(6): 2117–2126.

FP: 05037822-F

este estudio. Dentro de los hallazgos histopatológicos se han identificado algunos patrones de daño en relación a DILI, los cuales son los siguientes:

- **Necroinflamatorio.** Inflamación, necrosis y apoptosis son los hallazgos típicos en el patrónde daño en DILI hepatocelular. La distribución de necrosis puede presentarse como zonal o no zonal, así como hepatitis aguda o crónica. Lo que caracteriza la hepatitis aguda severa es la marcada pérdida de la arquitectura, que correlaciona con el grado de apoptosis y necrosis confluente de los hepatocitos. Los principales diagnósticos diferenciales en este caso son las hepatitis virales agudas y hepatitis autoinmune en su presentación fulminante.
  - DILI patrón hepatitis aguda con necrosis confluente se ha reportado en algunos de los casos de DILI por Diclofenaco.
  - DILI patrón hepatitis crónica tiene predominio de infiltrado portal con hepatitis de interfase. En ocasiones, puede haber afección únicamente en zona 3 que puede simular a la hepatitis isquémica y esto es más frecuente que se presente en DILI por acetaminofén. Esto traduce un daño mediado por metabolitos activos tóxicos a diferencia del ocasionado por respuesta inmune adaptativa.[25-27]
- **Colestásico.** La colestasis aguda por DILI se puede categorizar en dos tipos, blanda y hepatitis colestásica. Ambos patrones comparten algunas características de daño hepatocelular con predominio en la zona 3 y colestasis canalicular. En reacciones de hipersensibilidad o patrones de daño inmunomediado puede haber infiltrado inflamatorio con eosinofilia y formación concomitante de granulomas.
  - **Colestasis blanda.** Es el patrón característico del daño inducido por esteroides anabólicos y estrógenos.
  - **Hepatitis colestásica.** Este es un patrón frecuente encontrado en DILI por penicilina, sulfonilureas, metamizol, cefalosporinas.

El síndrome del conducto biliar evanescente es un signo ominoso en DILI colestásico y es encontrado comúnmente con una pérdida de hasta el 50 % de las áreas portales en una muestra con por lo menos 10 áreas portales.[28,29]

- **Esteatohepatitis y esteatosis.** El riesgo de DILI con este tipo de patrón aumenta en pacientes con obesidad o diabetes que se encuentran en tratamiento con tamoxifeno o metotrexato. El patrón de esteatosis microvesicular es indicativo de daño mitocondrial y es más frecuente encontrarlo con el consumo de fármacos como ácido acetilsalicílico, valproato y amiodarona.[30]
- **Daño vascular.** En este caso, los pacientes se pueden presentar con algunos datos clínicos como dolor abdominal, alteración de PFH e hipertensión portal. Esto por lo general ocurre en el escenario de un síndrome de Budd Chiari, Síndrome venooclusivo/síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD/SOS). Este patrón de daño afecta a los vasos de pequeño calibre y se presenta con necrosis que afecta la zona 3. En el caso de síndrome de Budd Chiari se observa la obstrucción de la vena porta con congestión masiva y necrosis masiva.

DILI con patrón de daño vascular es más frecuente en el contexto de trasplante de células madre, exposición a toxinas, agentes oncoterapéuticos y análogos de purinas.

FP: 05037822-F

Afortunadamente, este no es un patrón de daño común; sin embargo, se puede observar con algunas formulaciones de anticonceptivos orales. Algunos casos asociados a azatioprina, oxaliplatino y clorambucil se pueden presentar hiperplasia nodular regenerativa.[30]

Fenotipos inmunológicos

- **DILI Tipo HAI.** Un 2-9 % de los pacientes con HAI, se consideran inducidos por fármacos. A su vez, el 9 % de los casos de DILI presentan este patrón similar a Hepatitis autoinmune.
- **Daño hepático inducido por inmunoterapia.** Los inhibidores de checkpoint aumentan la respuesta inmune de las células T y restauran la respuesta inmune antitumoral, que se ha reprimido por el cáncer con el objetivo de inducir rechazo tumoral.

Este tipo de fármacos tiene diferentes blancos terapéuticos: Antígeno 4 contra Linfocitos T citotóxicos, muerte celular programada (PD-1) y ligando 1 de muerte celular programada. Sin embargo, la regresión de la respuesta inmune viene con algunos efectos adversos inmunomediados, entre ellos el daño hepático.

Se ha reportado aproximadamente un 11-30 % de pacientes que suspenden el tratamiento de manera temprana por la presencia de estos efectos adversos.

Se ha estimado que la presencia de hepatitis por este tipo de fármacos está ocasionada por la activación de células T, que a su vez activan CD4 con liberación de citocinas e infiltración tisular de CD8.

El cuadro clínico puede ir desde elevación asintomática de aminotransferasas hasta hepatitis aguda o falla hepática aguda. El patrón histológico es no específico y puede ser tanto hepatocelular como colestásico.[31]

TRATAMIENTO

El paso más importante en el tratamiento es el retiro del agente causal sospechoso, así como evitar la reexposición. Esta medida en aproximadamente el 90 % lleva a la resolución espontánea con regresión completa del daño hepático sin requerir otras medidas. Sin embargo, en algunas circunstancias se puede considerar la administración de un ciclo corto de resinas de ácidos biliares para ayudar al aclaramiento hepático en el caso de leflunomida y terbinafina. En el caso del daño hepático inducido por valproato, el antídoto es la administración de carnitina. Este regula los niveles de acetil CoA llevando a una recaptación de ácidos grasos y por lo tanto, mejor beta oxidación a nivel mitocondrial.

En el caso de DILI por Acetaminofén, la administración de N- Acetil cisteína (N-ACC) ha demostrado aumentar al doble la supervivencia libre de trasplante en comparación con los que no reciben N-ACC, además de un buen perfil de seguridad del fármaco con pocos efectos adversos.

El uso de corticoides debe ser limitado para los casos de HAI inducido por fármacos, hepatitis relacionada al uso de inmunomoduladores o en la presencia de datos clínicos de hipersensibilidad. Es importante la vigilancia estrecha ante el uso de

esteroides, ya que se ha demostrado que la prolongación de la terapia con estos puede aumentar el riesgo de complicaciones relacionadas a los esteroides. Por lo tanto, cuando no se encuentre respuesta favorable debe ser suspendido a brevedad ya que esto indica que no hay un beneficio en continuar la droga o bien, un diagnóstico alternativo.

En los pacientes que se encuentra una adecuada respuesta al uso de esteroides, la terapia debe suspenderse de manera gradual con disminución gradual de la dosis y con vigilancia estrecha ante la reaparición de daño hepático o una investigación más detallada de una posible HAI que requiera continuar con tratamiento.

El trasplante hepático continúa siendo la terapia de rescate por excelencia en los casos de falla hepática aguda por DILI. En este caso, es importante la identificación oportuna y referencia a un centro trasplantador.

El DILI inducido por Herbolaria y suplementos dietéticos (DILI-HSD) es una entidad cada vez más prevalente que representa un problema de salud. La carente regularización de la venta de estos productos, así como la comercialización libre de productos con múltiples componentes. Conlleva a un mayor riesgo de DILI. Aunado a esto, algunos de estos suplementos no cuentan con una declaración fidedigna o adecuadamente supervisada de todos los ingredientes contenidos, ya que se ha encontrado una inadecuada declaración de los componentes en las etiquetas de dichos productos en un 50-80 % de los casos. A esto se le suma un riesgo adicional, ante la posible contaminación con metales pesados o micotoxinas. Dentro de estos suplementos, los que tienen una mayor asociación a DILI son los productos enfocados al fisicoculturismo. El cuadro clínico típico se desarrolla en hombres jóvenes, con un síndrome ictérico que en su mayoría pueden tener un curso no grave. Por otra parte, en pacientes de sexo femenino el desarrollo de DILI- SDH no relacionado a productos de fisicoculturismo es más prevalente. En estos casos, el cuadro clínico se presenta con un patrón de daño de tipo hepatocelular y se relaciona con peor pronóstico, llegando a requerir trasplante hepático hasta en el 11 % de los casos. DILI-SDH tiene en general mayor tasa de riesgo de trasplante hepático que en otras etiologías de DILI y menor supervivencia.

Cuadro 6.2. Tratamientos específicos de DILI

Agente	Tratamiento
Acetaminofén	N-acetil cisteína
Ácido valproico	Carnitina
Leflunomida	Resina de ácidos biliares
Amanita (hongo)	Silmarina
Inhibidores checkpoint	Esteroides
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Ursodial, defibrotida

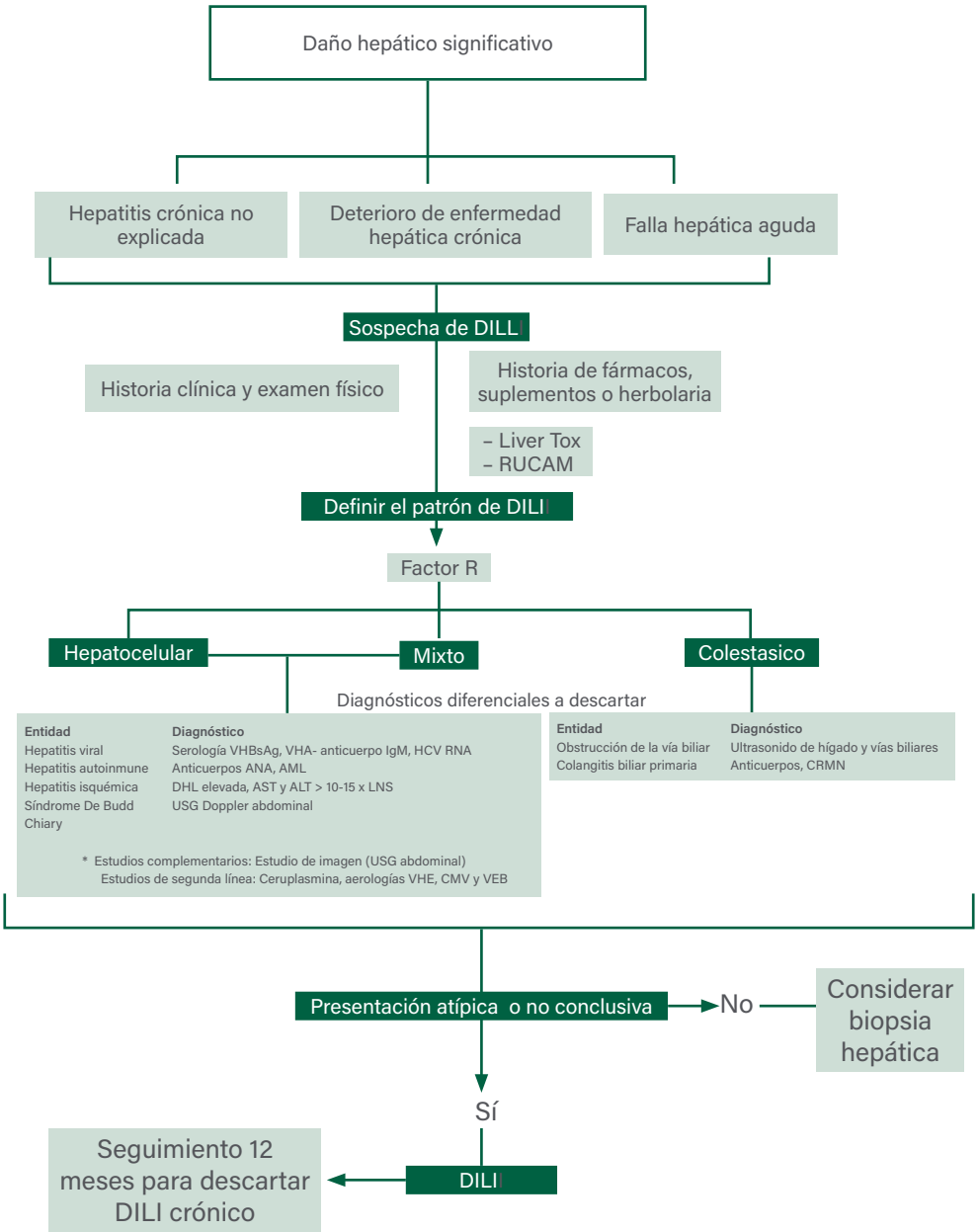


Figura 6.1. Algoritmo 1. Abordaje diagnóstico de DILI

Fuente: Creación de la autora

Uno de los principales componentes de este tipo de productos es el extracto de té verde, en el cual se ha encontrado una fuerte asociación al desarrollo de daño hepático. Con un mayor riesgo en mujeres posmenopáusicas (Cuadro 6.2 y Figura 6.1).[32-34]

CONCLUSIÓN

El daño hepático inducido por fármacos es una entidad clínica que se puede manifestar desde un curso asintomático con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, hasta el escenario de una falla hepática aguda con necesidad de trasplante hepático, Hoy en día continúa siendo un diagnóstico de exclusión y un reto diagnóstico que requiere una minuciosa evaluación clínica y donde la identificación del agente causal y el manejo de soporte son primordiales para el tratamiento.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jáquez P, López ME. Herbal medicinal Mexican Social Security Institute. Mexican Social Security Institute (MSSI). Available online: http://www.medicinatradicionalmexicana. unam.mx/presenta.html (accessed on 12 January 2015).
2. Vega M et al. The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. Drug Saf. 2017;40:783–787.
3. Suk, K. T. et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. Am. J. Gastroenterol. 107, 1380–1387 (2012).
4. Yuan, L. & Kaplowitz, N. Mechanisms of drug-induced liver injury. Clin. Liver Dis. 17, 507–518 (2013). (FISIOPATO)
5. Hagenbuch, B. & Stieger, B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. Mol. Aspects Med. 34, 396–412 (2013). (FISIOPATO)
6. Burckhardt, G. & Burckhardt, B. C. in Drug Transporters. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 201 (eds. Fromm, M. & Kim, R.) 29–104 (Springer, 2011). (FISIOPATO)
7. Weaver, R. J. et al. Test systems in drug discovery for hazard identification and risk assessment of human drug-induced liver injury. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 13, 767–782 (2017). (HAPTENOS)
8. Bjornsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013;144:1419-1425.e3.
9. Guy J, Peters MG. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. Gastroenterol Hepatol 2013;9:633-639.
10. Chalasani N, Reddy RKK, Fontana RJ, Barnhart H, Gu J, Hayashi PH, et al. Idiosyncratic drug induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to Caucasians. Am J Gastroenterol 2017;112: 1382-1388.
11. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. Am J Med 1965; 38:359-377.
12. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. Alcohol Clin Exp Res 1986;10:3-15.
13. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug- induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology 2015;147:1340-1352.
14. David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury. US Gastroenterol Hepatol Rev 2010;1:73-80.
15. Nguyen, P. T., Hoang, D. V., Pham, K. M., & Nguyen, H. T. (2021). A multiple logistic regression model based on gamma-glutamyl transferase as a biomarker for early prediction of drug-induced liver injury in Vietnamese patients. The Journal of Clinical Pharmacology, 62(1), 110–117. https://doi.org/10.1002/jcph.1955
16. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B 5701 genotype is a major determinant of drug- induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet 2009;41: 816-819.
17. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, Serrano J, Stolz A, Daly AK, et al. Minocycline hepatotoxicity: clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. J Hepatol 2017;67:137-144.
18. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medica- tions and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for sig- nals. Hepatology 2008;47:2003-2009.
19. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. Hepatology 2013;58:388-396.

FP: 05037822-F

20. Nguyen, P. T., Hoang, D. V., Pham, K. M., & Nguyen, H. T. (2021). A multiple logistic regression model based on gamma-glutamyl transferase as a biomarker for early prediction of drug-induced liver injury in Vietnamese patients. The Journal of Clinical Pharmacology, 62(1), 110–117. https://doi.org/10.1002/jcph.1955
21. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug- induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology 2015;147:1340-1352.
22. Saithanyamurthi H, Faust AJ. Drug-induced liver disease: clini- cal course. Clin Liver Dis 2017;21:21-34.
23. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:513-539.
24. Teschke R. Idiosyncratic DILI: analysis of 46,266 cases assessed for causality by RUCAM and published from 2014 to early 2019. Front Pharmacol 2019;23:730.
25. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al.;Drug-Induced Liver Injury Network. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver in- jury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014;59:661-670.
26. Kleiner DE. Histopathological challenges in suspected drug- induced liver injury. Liver Int 2018;38:198-209.
27. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Stolz A, Fontana RJ, et al. Liver injury from non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States. Liver Int 2016; 36:603-609.
28. Bond P, Llewellyn W, Van Mol P. Anabolic androgenic steroid- induced hepatotoxicity. Med Hypotheses 2016;93:150-153.
29. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1411-1421.
30. Kleiner DE. Histopathological challenges in suspected drug- induced liver injury. Liver Int 2018;38:198-209.
31. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010; 51:2040-2048.
32. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant- free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-864.
33. Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine- induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. Dig Dis Sci 1997;42:1486-1488.
34. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. Clin Toxicol 2009;47:101-111.

CAPÍTULO
7

S-adenosil-L-metionina EN COLESTASIS

Dr. Mauricio Castillo Barradas

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DE COLESTASIS

La colestasis se define como una alteración en la formación o en el flujo de la bilis. Esto puede ocurrir a cualquier nivel entre la membrana basolateral, sinusoidal, del hepatocito y la vía biliar intra o extrahepática. Morfológicamente se reconoce por el acúmulo de los constituyentes de la bilis en los hepatocitos y el árbol biliar. Clínicamente, la colestasis conduce a la retención en sangre de sustancias regularmente excretadas en la bilis, lo cual se traduce en elevación de la fosfatasa alcalina (1.5 veces LSN) y la gammaglutamiltranspeptidasa (3 veces LSN).[1,2]

La colestasis se puede clasificar en aguda (< 6 meses de evolución) o cónica (> 6 meses de evolución); pero la clasificación más practica y que además nos orienta a identificar la posible etiología es dependiendo en donde se encuentra la interrupción del proceso normal de formación o flujo de bilis es: intrahepática o extrahepática.[2]

La colestasis intrahepática, puede suceder a nivel del hepatocito por alguna causa inflamatoria como las hepatitis virales, fármacos, alcohol, sepsis, enfermedades infiltrativas benignas o malignas; o colestasis no inflamatoria provocada por medicamentos o por hormonas o por alteraciones genéticas en algunos trasportadores biliares (colestasis intrahepática del embarazo), trastornos vasculares (síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva). A nivel de conductor biliares intrahepáticos se puede dar colestasis por destrucción de conductos biliares de pequeño calibre (síndrome de conductos evanescentes, colangitis biliar primaria) o por obstrucción de la vía biliar intrahepática por tumores, litos, colangitis esclerosante primaria o secundaria, colangitis asociada a IgG4. Las causas de colestasis extrahepática a considerar son coledocolitiasis, neoplasias ampulares o periampulares, estenosis de la vía biliar, quiste de colédoco, parásitos en la vía biliar, hemobilia o cualquier otra patología que condicione obstrucción al flujo biliar extrahepático.[3,4]

FP: 05037822-F

DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS

Para el diagnóstico de enfermedad colestásica % es indispensable y como primer paso, realizar una historia clínica detallada, encaminada a buscar el posible agente etiológico, antecedentes familiares de enfermedades hepáticas, antecedentes de exposición a toxinas, fármacos, herbolaria, factores de riesgo paras hepatitis, consumo de alcohol, adicción a drogas, tatuajes, piercing, contacto sexual y no sexual, hemodiálisis, infecciones virales por virus hepatotropos y no hepatotrópos, infecciones no virales, viajes recientes; realizar un análisis detallado de los hallazgos físicos y cuadro clínico del paciente, búsqueda intencionada de estigmas de hepatopatías (ictericia, ascitis, encefalopatía, esplenomegalia, telangiectasias, eritema palmar, atrofia testicular, circulación colateral abdominal, redistribución de vello, ginecomastia).[5]

El cuadro clínico del paciente con enfermedad colestásica, puede ser que se encuentre asintomático y solo se detecte por alteración de las pruebas de función hepática (PFH) con patrón colestásico, o que tenga muchos síntomas como prurito (síntoma más frecuente), huellas de rascado a la exploración física, fatiga, osteopenia, dislipidemia acompañada de xantomas y xantelasmas, deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K); puede ocurrir que el paciente se encuentre ya % en fase de cirrosis y acuda por las complicaciones de la cirrosis; también es muy importante buscar algunas enfermedades sistémicas que causan colestasis como son las enfermedades autoinmunes.[2,5]

El diagnostico de colestasis por bioquímica hepática se realizará obteniendo la relación (R) ALT/FA, cuando el valor de $R \geq 5$= Daño hepatocelular, $R < 5$ y > 2= Daño mixto, $R \leq 2$= Daño colestásico.[4,5]

Los estudios de imagen son de gran utilidad, sobre todo para diferenciar si se trata de colestasis intrahepática o una colestasis por obstrucción de la vía biliar. Para ello el ultrasonido representa la primera línea ya que es menos invasivo, económico, de mayor disponibilidad, aunque siempre tomar en cuenta que es operador dependiente. La tomografía computarizada mide con mayor precisión el calibre de la vía biliar y detecta lesiones de hasta 5 mm. La colangiorresonancia, supera al ultrasonido y la tomografía para detectar obstrucción y lesiones de la vía biliar. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite la visualización directa de la vía biliar además de permitir toma de biopsias y ofrecer alternativas terapéuticas de obstrucción de la vía biliar.

La biopsia hepática debe ser considerada en colestasis intrahepática inexplicada, en procesos infiltrativos o secundaria a daño de los conductos biliares intrahepáticos a nivel microscópico. Tiene utilidad diagnóstica, pronóstica, al establecer el estadio de la enfermedad y para la toma de decisiones terapéuticas.

TRATAMIENTO DE COLESTASIS

Con lo que respecta al tratamiento de la colestasis, este debe ser específico de acuerdo con la etiología. Pero es de suma importancia tratar los síntomas que comparten en común las enfermedades colestásicas como son la fatiga, prurito, la coagulopatía, suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), complicaciones de cirrosis. A consecuencia de la fatiga y el prurito estos pacientes pueden tener alteraciones en el ciclo de sueño vigilia, depresión, disfunción autonómica. En el paciente con obs-

trucción de los conductos biliares el tratamiento se dirige a corregir la obstrucción: esfinterotomía, dilatación con balón de las estenosis localizadas, colocación de drenajes o endoprótesis, cirugía. La estrategia terapéutica elegida depende, en parte, de la localización y la etiología probable de la lesión obstructiva.[2,5]

PAPEL DE S-ADENOSIL-L-METIONINA EN COLESTASIS Y EN SU TRATAMIENTO

Las enfermedades hepáticas crónicas como la colestasis intrahepática comparten condiciones o vías de fisiopatología comunes como el estrés oxidativo, la necroinflamación y la fibrogénesis. El uso de antioxidantes, tanto vegetales como sintéticos, ha sido ampliamente caracterizado bajo diferentes condiciones en distintas enfermedades hepáticas.[6]

S-adenosil-L-metionina (SAM) es un antioxidante y fuente de grupos metilo para múltiples series de reacciones de metilación celular. Esta molécula pleiotrópica está implicada en la proliferación, muerte celular y diferenciación de los hepatocitos. Como consecuencia, el daño al hígado podría reducir la biodisponibilidad de SAM y sus consiguientes efectos patológicos. Existe una fuerte evidencia de que los niveles de SAM disminuyen durante las enfermedades hepáticas crónicas.[7]

La metionina es un aminoácido esencial necesario para la síntesis de proteínas y una fuente de grupos metilo para una serie de reacciones de metilación, como la metilación de ácidos nucleicos, proteínas, aminas biogénicas, fosfolípidos y síntesis de creatina. Durante su metabolismo, la metionina se convierte en su forma activa: SAM. SAM es esencial como donante de metilos para las reacciones de transmetilación de fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina), siendo crucial para mantener la estructura y función de las membranas celulares. El ochenta y cinco por ciento de todas las reacciones de transmetilación y más del 48 % del metabolismo de la metionina ocurren en el hígado. Como consecuencia, el daño a este órgano podría reducir la biodisponibilidad de SAM y sus consiguientes efectos patológicos.[7,8]

Varios modelos experimentales en animales en ensayos preclínicos han demostrado un claro efecto beneficioso de la ingesta de metionina y SAM para prevenir y tratar estas enfermedades hepáticas crónicas. Como consecuencia, se ha propuesto la suplementación con metionina para el tratamiento del daño hepático. Se ha sugerido que una dieta rica en metionina o la suplementación con SAM por vía oral o parenteral podría atenuar el daño hepático a través de la sobrerregulación de la síntesis de antioxidantes celulares, reduciendo la inflamación por la reducción del factor de necrosis tumoral-α y la regulación de la síntesis de interleucina-10, por lo tanto, aumentando la tasa de síntesis metabólica de SAM.

Algunos estudios preclínicos respaldan el papel potencial de SAM en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas, en un modelo de colestasis en ratas a través de la ligadura de los conductos biliares, los animales tratados con SAM antes de la ligadura mostraron menos estrés oxidativo y una proporción reducida de glutatión oxidado a total, así como mejoras en los parámetros bioquímicos del hígado.

Uno de los primeros y principales estudios enhumanos, es un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 220 pacientes con colestasis intrahepática de diferente etiología y con diferentes estadios de la enfermedad (el 68 % con cirrosis,

el 26 % hepatitis viral crónica y el 6 % CBP) que evalúa la utilidad del tratamiento con SAM, demostró una reducción significativa en los índices bioquímicos clínicos de colestasis y una mejoría en los síntomas de fatiga y prurito después del tratamiento oral con SAM (1600 mg/día) y que más pacientes tratados con SAM informaron un aumento de > 50 % en el bienestar general (SAM 84 % frente a placebo 29 %, $p < 0{,}01$).[9]

Existen otros estudios más pequeños que también han evaluado la gravedad de los síntomas (fatiga y/o prurito) como criterio de valoración, los cuales se incluyen en un metaanálisis de cuatro estudios heterogéneos más pequeños que abordaron la colestasis intrahepática de etiología mixta no relacionada con el embarazo; de estos estudios los autores concluyeron que la terapia con SAM fue superior al placebo, reduciendo significativamente el prurito (riesgo relativo 0.45, IC del 95 % 0.37–0.55) y los niveles de bilirrubina sérica (estimación combinada, $p = 0.02$).[10]

Más recientemente en una revisión sistemática, se analiza la eficacia de SAM de manera temprana (a la semana 2 de tratamiento) en pacientes adultos con colestasis intrahepática. Los resultados sugieren que el tratamiento con SAM mejora los parámetros bioquímicos y síntomas de colestasis en las primeras dos semanas de tratamiento.[11]

El tratamiento con SAM también se ha evaluado su seguridad y eficacia en colestasis intrahepática del embarazo (CIE). El estudio más grande aleatorizó a 78 pacientes con colestasis del embarazo en < 36 semanas de gestación a SAM, ácido ursodesoxicólico (UDCA) o terapia combinada hasta el parto. Ambas terapias fueron igualmente efectivas para mejorar el prurito.[12]

Por lo que se justifica su uso en la CIE ya que disminuye el prurito, además es un fármaco seguro que se puede utilizar durante el embarazo.

CONCLUSIONES

- Cuando en un paciente se detecta alteración de las PFH con patrón de daño colestásico se tiene que definir: es agudo o crónico, intrahepático o extrahepático, obstructivo o no obstructivo.
- Una historia clínica completa con un interrogatorio exhaustivo es el primer paso para el acercamiento al diagnóstico.
- Individualizar en cada caso la necesidad de estudios de laboratorio o imagen que permitan realizar el diagnóstico específico.
- S-adenosil-L-metionina (SAM) es un antioxidante y fuente de grupos metilo para múltiples series de reacciones de metilación celular. Esta molécula pleiotrópica está implicada en la proliferación, muerte celular y diferenciación de los hepatocitos y por lo tanto es de utilidad en el manejo de enfermedades hepáticas crónicas como la colestasis intrahepática, además de dar tratamiento específico de acuerdo a la etiología de la colestasis.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Hofmann AF. Biliary secretion and excretion in health and disease: Current concepts. Annals of Hepatology. 2007;6(1):15-27.
2. Abordaje del paciente con colestasis y síndrome ictérico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG. Revista de Gastroenterología de México. 2022;87:80-88.
3. Jüngst C, Berg T, Cheng J, Green RM, et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. Eur J Clin Invest. 2013;43:1069-1083.
4. Dooley JS, Lok AS, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. Sherlock's diseases or the liver & biliary system. Wiley-Blackwell; 2011.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology. 2009;51:237–267.
6. Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. Hepatology. 2007;45:1306–1312.
7. Moraa SI, García-Román J, Gómez-Ñañez I, García-Román R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2018;30(8):893-900.
8. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. Journal of Hepatology. 2012;57:1097–1109.
9. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology. 1990;99 (1):211–215.
10. Hardy ML, Coulter I, Morton SC, Favreau J, Venuturupalli S, Chiappelli F, et al. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2003;64:1–3.
11. Noureddin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World Journal of Hepatology. 2020;12(2):46-63.
12. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-Lmethionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG. 2004;2:17–21.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
8

ADEMETIONINA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS HEPATITIS VIRALES

Dra. Graciela Elia Castro-Narro
Dra. Juanita Pérez-Escobar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática es una de las principales causas de enfermedad y muerte en todo el mundo. Esto se ha convertido en un grave problema de salud pública debido a su alta prevalencia en todo el mundo y el mal resultado clínico a largo plazo, incluidas las muertes prematuras por descompensación hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)[1,2]

La infección crónica por el virus de hepatitis B (VHB) y por el virus de hepatitis C (VHC) son parte de la etiología de la cirrosis de forma importante; la infección persistente por VHB o VHC representa más del 80 % de los casos de CHC en todo el mundo. El riesgo acumulado de 5 años de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis oscila entre el 4 % y el 30 %, según la etiología, la región o el origen étnico y el estadio de la cirrosis.[3]

Es bien sabido que el estrés oxidativo se altera durante las infecciones virales. Esto puede deberse a la disminución de las defensas antioxidantes y al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en diferentes compartimentos celulares[4]. El VHC puede modular las vías de señalización sensibles a redox intracelulares involucradas en varias funciones celulares para promover la replicación viral y la patogénesis. En particular, varios estudios han informado que las ROS y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) contribuyen al desarrollo de la patogénesis inducida por el virus HCV en el hígado. Los pacientes con hepatitis B muestran signos de estrés oxidativo no solo en el hígado sino también en plasma y suero. El plasma y suero de estos pacientes se caracteriza por niveles elevados de ROS, incluido H_2O_2 y productos de oxidación de lípidos[5] y proteínas. La infección por VHB también provoca una disminución de la concentración de glutatión total (GSH), un nivel elevado de su forma oxidada (GSSG) y una proporción anormal de GSSG/GSH en el plasma y las células sanguíneas.[6]

La S-adenosil-L-metionina (ademetionina o SAMe) es una molécula metabólicamente pleiotrópica importante que participa en múltiples reacciones celulares como precursora de la síntesis de glutatión y principal donante de metilo necesario para

FP: 05037822-F

la metilación de ácidos nucleicos, fosfolípidos[7], histonas y aminas biogénicas y proteínas, participa de forma importante en el metabolismo hepático por lo que en este capítulo se abordará su rol en el estrés oxidativo y las hepatitis virales.

ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS HEPATITIS VIRALES

Los virus alteran el equilibrio fisiológico entre la producción de ROS y las vías de eliminación de ROS en una célula normal porque necesitan adoptar y optimizar el entorno celular para su replicación,8 Tanto las infecciones por VHB como por VHC se caracterizan por la acumulación de un espectro similar de marcadores de estrés oxidativo en el hígado y la sangre de los pacientes. En general, los mecanismos moleculares subyacentes se han estudiado bien para el VHC, pero siguen siendo mucho más oscuros para el VHB debido a la ausencia de sistemas de infección in vitro eficientes. Ambos virus desencadenan la producción de ROS en los hepatocitos infectados debido a la disfunción mitocondrial y la respuesta proteica desplegada.9,10 En el caso del VHC, se identificaron fuentes adicionales de ROS, como las NADPH-oxidasas, CYP2E1 y retículo endoplásmico oxidorreductasa 1 alfa (Ero1a), pero aún no se ha estudiado su participación en el estrés oxidativo inducido por el VHB. Además, la mayoría de los estudios de los mecanismos de producción de ROS en células infectadas por VHB se realizaron en líneas celulares que sobreexpresan la proteína individual del virus. También se ha demostrado que las infecciones por el VHC y el VHB afectan la expresión de las enzimas de defensa antioxidantes.11 Otro vacío particular en el campo es la ausencia casi total de datos sobre el impacto de VHB/VHC en las familias de proteínas depuradoras de ROS de peroxirredoxinas y glutatión peroxidasas y los roles respectivos de estas últimas familias en el ciclo de vida de estos virus. Tanto para VHB como para VHC, hay una serie de hallazgos que indican que las ROS pueden afectar varias etapas de su ciclo de vida. Por ejemplo, la peroxidación lipídica inhibe la fusiogenicidad de las membranas del virión del VHC y la replicación viral es sensible a los niveles de peróxido. Sin embargo, con algunas excepciones, los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo desconocidos. También se demostró que la producción de ROS desencadenada por VHB y VHC promueve la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias y provoca inflamación hepática. También hay algunos datos que muestran que las ROS contribuyen a la transformación neoplásica de la célula huésped por varios mecanismos: interfieren con los sistemas de reparación del ADN responsables de la eliminación de las bases del ADN oxidado, así como por otros mecanismos.[12] Las Ero desencadenan cambios metabólicos y, en particular, la adaptación glucolítica y una mayor biosíntesis de lípidos, esta última promoviendo la esteatosis que, a su vez, contribuye a la hepatocarcinogénesis. También se demostró que las ROS asociadas al VHC bloquean las vías proapoptóticas y promueven la progresión del ciclo celular, las cuales son cruciales para la transformación celular.[13]

ADEMETIONINA Y EL HÍGADO

SAMe es una molécula metabólicamente pleiotrópica importante que participa en múltiples reacciones celulares e influye en numerosas funciones celulares. Bioquímicamente participa en tres tipos de reacciones: transmetilación, transulfuración y

FP: 05037822-F

aminopropilación.[7] Es una sustancia fisiológica y está ampliamente distribuida en los compartimentos extracelulares e intracelulares del cuerpo humano.[14] La concentración de SAMe en plasma de sujetos sanos es del orden de 150 nmol/L, aparentemente independiente de la concentración de homocisteína total. Se ha informado que la concentración de SAMe intracelular en linfocitos humanos es de aproximadamente 5 nmol/106 células; en hígado de ratón se determinó que el contenido de SAM era de 0.5 nmol/mg de proteína.[15]

En el hígado, la SAMe, un metabolito de la metionina, actúa como donante de metilo para todas las reacciones biológicas de metilación, proporcionando el grupo propilamina para la síntesis de poliaminas y participando en la síntesis de glutatión (GSH) a través de la vía de transulfuración. Por lo tanto, en el hígado, la ademetionina actúa como un precursor del GSH, que es un importante antioxidante endógeno que protege a las células contra las lesiones al eliminar los radicales libres. Además de su papel en la restauración de la concentración hepática de GSH, se cree que la ademetionina brinda protección contra las lesiones hepáticas a través de varios otros mecanismos. Estos incluyen (a) la atenuación de la inflamación al disminuir la concentración de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-α, (b) la prevención de la apoptosis de los hepatocitos y (c) la inducción de la apoptosis de las células tumorales del hígado. Hay evidencia de que el agotamiento de la ademetionina ocurre durante la enfermedad hepática crónica.[7]

Guo T y colaboradores,[11] en una revisión sistemática y metaanálisis sobre SAMe para el tratamiento de las enfermedades hepáticas en la que incluyeron doce ensayos clínicos aleatorizados, examinaron a 705 pacientes. Para la función hepática, ciertos resultados obtenidos de la síntesis de datos y comparaciones independientes demostraron diferencias significativas entre los niveles de bilirrubina total y aspartato transaminasa. Sin embargo, ningún estudio identificó diferencias significativas con respecto a los niveles de alanina transaminasa. Un análisis de los eventos adversos y el pronóstico a largo plazo tampoco indicó diferencias significativas entre los grupos ademetionina y placebo. En un análisis de subgrupos de embarazadas y niños, varios de los datos incluidos indicaron que había una diferencia significativa en la puntuación de prurito. Estos hallazgos sugieren que ademetionina podría usarse como base de un régimen de medicamentos para mejorar la función hepática debido a su seguridad.[11]

ADEMETIONINA Y HEPATITIS VIRALES

Algunos estudios han incluido en las cohortes un número significativo de pacientes con hepatitis viral y han indicado que SAMe puede ser eficaz en la colestasis intrahepática de etiología viral. Bao-en W *et al*, observaron que la reducción de la bilirrubina sérica y otros marcadores de laboratorio fue superior con ademetionina en comparación con un remedio tradicional chino.[16] Además, la mejora en el malestar general y la fatiga fue mayor con ademetionina. También se ha informado que el uso de ademetionina mejora la respuesta viral en pacientes que no responden a la terapia del virus de la hepatitis C16 (Cuadro 8.1).

Lozano-Sepúlveda S, *et al*., en su estudio se propusieron dilucidar los mecanismos por los cuales la SAMe disminuye la expresión del VHC utilizando un re-

Cuadro 8.1. Ensayos clínicos que evalúan el efecto de la ademetionina sobre los parámetros de laboratorio y los signos y síntomas en pacientes con hepatitis viral

Autor	Enfermedad	Intervención	Duración	Resultados
Wang Baoen[16]	Pacientes con ictericia hepatocelular asociada a hepatitis viral aguda	Grupo I (n = 141): Ademetionina (1 g) IV OD luego oral Ademetionina (0,5 g) BD Grupo II (n = 148): remedio tradicional chino	6 semanas	El tratamiento con ademetionina produjo una reducción significativa de los niveles de bilirrubina sérica en comparación con TCR a los 14, 28, 42 y 56 días (p < 0,01). Mejoró transaminasas séricas, fosfatasa alcalina Malestar general y fatiga ($p \leq 0.05$)
Feld JJ *et al.*[17]	No respondedores con terapia del virus de la hepatitis C	Ademetionina (1600 mg diarios) (n=24)	2 semanas	La pendiente de la segunda fase del declive viral mejoró con ademetionina (p=0,009); 11 pacientes (53 %) lograron una respuesta virológica temprana y 10 (48 %) tenían ARN del VHC indetectable en la semana 24.

plicón subgenómico de éste. La exposición a SAM disminuyó los niveles de ARN-VHC en un 50 %-70 % en comparación con los controles no tratados (24-72 h). Los niveles de glutatión total aumentaron con el tratamiento con SAM en células con replicón de VHC. La expresión de la enzima antioxidante transcripcional (SOD-1, SOD-2 y tiorredoxina-1) aumentó en diferentes momentos. Hubo un recambio de metionina adenosiltransferasa 1A y 2A (MAT1A/MAT2A), ya que la expresión de MAT1A aumentó (2,5 veces a las 48 h) y la de MAT2A disminuyó (a partir de las 24 horas) tras el tratamiento con SAM tanto a nivel transcripcional como traduccional. Por lo anterior plantearon como posible mecanismo por el cual SAMe disminuye la expresión del VHC podría involucrar la modulación de las enzimas antioxidantes, la restauración de la biosíntesis de glutatión y el cambio de la rotación de MAT1/MAT2 en las células que expresan el VHC18.

Lin T, *et al*., analizaron datos transversales sobre las características clínicas y la SAMe plasmática de 130 casos de VHB y carcinoma hepatocelular (CHC), así como de voluntarios normales. Los niveles séricos de albúmina y tiempo de protrombina fueron factores clínicos independientes que se correlacionaron con los niveles plasmáticos de SAMe en pacientes con VHB y CHC. Se observó una mayor concentración de SAMe en el CHC que en el normal y VHB. Al explorar la asociación de la puntuación de Child-Pugh con el nivel de SAMe en plasma, se encontró un nivel de SAMe más alto en el estadio C avanzado que en el estadio A en pacientes con VHB y CHC. Además, se evaluó el rendimiento diagnóstico de SAMe con respecto a las etapas de fibrosis hepática y la etapa de Child-Pugh. El AUROC de SAMe para la predicción de cirrosis fue de 0.721, y la sensibilidad y especificidad fue de 0.707 y 0.769, respectivamente. El AUROC de la SAMe en plasma para predecir el estadio C de Child-Pugh fue de 0,706 en pacientes con VHB y de 0,825 en pacientes con CHC. La sensibilidad fue de 0.467 y 0.800, respectivamente; la especificidad fue de 0.904 y 0.781, respectivamente. El nivel de SAMe en plasma se correlacionó positivamente con la gravedad de la enfermedad hepática y podría ser un biomarcador potencial no invasivo.[19]

CONCLUSIONES

Cada vez existen más datos disponibles sobre evidencia de las propiedades de ademetionina, lo cual podría ofrecer beneficios clínicos sustanciales, incluida la mejora en los marcadores bioquímicos y en los signos y síntomas en pacientes con hepatitis virales, por su rol en el estrés oxidativo, punto importante en la fisiopatología de la enfermedad hepática.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. Hepatol. 2014;60(6):2099-108.
2. The burden of liver disease in Europe -a review of available epidemiological data. http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf.
3. Saigal S et al. Ademetionine in patients with liver disease: a review Int J Res Med Sci. 2019;7(6):2482-2493.
4. Ruggieri A, Anticoli S, Nencioni L, Sgarbanti R, Garaci E, Palamara AT. Interplay between hepatitis C virus and redox cell signaling. Int J Mol Sci. 2013;14(3):4705–21.
5. Duygu F, Karsen H, Aksoy N, Taskin A. Relationship of oxidative stress in hepatitis B infection activity with HBV DNA and fibrosis. Ann Lab Med. 2012;32:113–8.
6. Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H, Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. BMC Infect Dis. 2005;5:95.
7. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. Journal of Hepatology. 2012;57:1097–1109.
8. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 (Suppl. 1):173–179.
9. Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. Semin Liver Dis. 2010;30 (2):195–204.
10. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. FASEB J. 2002;16 (1):15–26.
11. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. SAdenosyl- L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10(3):e0122124.
12. Lozano-Sepúlveda SA, Rincón-Sanchez AR, Rivas-Estilla AM. Antioxidants benefits in hepatitis C infection in the new DAAs era. Ann Hepatol. 2019;18(3):410-415.
13. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Tyurina DA, Ivanova ON, Kochetkov SN, Bartosch B, Isaguliants MG. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis. Oncotarget. 2017;8(3):3895-3932.
14. Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Yi P, James SJ. Measurement of plasma and intracellular S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine utilizing coulometric electrochemical detection: alterations with plasma homocysteine and pyridoxal 5' phosphate concentrations. Clin Chem. 2000;46:265-272.
15. Tsikas D, Hanff E, Bollenbach A. S -Adenosyl-L-methionine towards hepatitis C virus expression: Need to consider S -Adenosyl-L-methionine's chemistry, physiology and pharmacokinetics. World J Gastroenterol. 2017;23(40):7343-7346.
16. Bao-en W. Ademetionine 1, 4-butanedisulphonate vs traditional chinese medicine for the treatment of acute viral hepatitis with hepatocellular jaundice. Clinic Drug Inv. 2001;21(10):685-94.
17. Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, Rotman Y, Thomas E, Ahlenstiel G, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Gastroenterol. 2011;140(3):830-9.
18. Lozano-Sepulveda SA, Bautista-Osorio E, Merino-Mascorro JA, Varela-Rey M, Muñoz-Espinosa LE, Cordero-Perez P, Martinez-Chantar ML, Rivas-Estilla AM. S-adenosyl-L-methionine modifies antioxidant-enzymes, glutathione-biosynthesis and methionine adenosyltransferases-1/2 in hepatitis C virus-expressing cells. World J Gastroenterol. 2016;22(14):3746-57.
19. Li T, Yu G, Guo T, Qi H, Bing Y, Xiao Y, Li C, Liu W, Yuan Y, He Y, Liu Z, Liu Q. The plasma S-adenosylmethionine level is associated with the severity of hepatitis B-related liver disease. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e489.

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
9

EVIDENCIAS DEL USO DE **S-ADENOSIL-METIONINA** EN LA **ENFERMEDAD HEPÁTICA**

Dr. Juan Francisco Javier Rivera Ramos

DESCRIPCIÓN

La S-adenosil metionina es un co-sustrato común que interviene en la transferencia de grupos metilo. La descubrió, en Italia, G. L. Cantoni, en 1952. Está compuesta de adenosina y metionina, mediante la enzima metionina adenosiltransferasa.

Fórmula: **C15H22N6O5S**

Denominación de la IUPAC: (2S)-2-Amino-4-[[(2S,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurin-9-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]methyl-methylsulfonio]butanoato. Otros nombres: S-adenosil-L-metionina, SAM-e; SAMe; S-adenosilmetionina. Masa molar: 398.44 g/mol.

MECANISMO DE ACCIÓN

La S-**adenosilmetionina** es una molécula fisiológica presente en todos los tejidos y fluidos del organismo. Actúa como donador de metilos y como precursor de tioles (cisteína, taurina y glutatión).

Está compuesta de adenosina y metionina, mediante la enzima metionina adenosiltransferasa. La transmetilación, la trans-sulfuración y la aminopropilación son las rutas metabólicas que utilizan SAM. Aunque estas reacciones anabólicas ocurran en todo el cuerpo, la mayoría de las SAM se producen y se consumen en el hígado. Otros nombres: S-adenosil-L-metionina, SAM-e; SAMe; S-adenosilmetionina. El grupo metilo (CH3-), unido al átomo de azufre de la metionina en la SAM, es químicamente reactivo. Esto permite la donación de este grupo a un aceptor de sustrato en las reacciones de transmetalación. Más de 40 reacciones metabólicas involucran la transferencia de un grupo metilo desde la SAM a varios sustratos tales como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. En las bacterias, la SAM se enlaza mediante un riboswitch, que regula los genes involucrados en la biosíntesis de metionina o cisteína.[1-3]

Las reacciones que producen, consumen y regeneran SAM se denominan ciclo de la SAM. En la primera parte de este ciclo, las metilasas dependientes de SAM, utilizan la

FP: 05037822-F

SAM como sustrato y producen S-adenosil homocisteína como producto. El producto de esta reacción es hidrolizado a homocisteína y adenosina mediante la S-adenosilhomocisteína hidrolasa y la homocisteína es reciclada de nuevo a metionina, a través de la transferencia de un grupo de metilo desde el 5-metiltetrahidrofolato, por una de las dos clases de metionina sintasas. Esta metionina puede entonces ser convertida de nuevo a SAM, concluyéndose el ciclo. Otra función que la SAM tiene es en la biosíntesis de poliaminas. Aquí se descarboxila mediante la adenosilmetionina descarboxilasa para formar S-adenosil-5′-3-metilpropilamina. Este compuesto dona su grupo n-propilamina en la biosíntesis de poliaminas tales como la espermidina y la espermina a partir de la putrescina.[1-3]

La SAM es necesaria para el crecimiento y reparación de las células. También colabora en la biosíntesis de diversas hormonas y neurotransmisores que afectan al estado de ánimo, como la dopamina y la serotonina. Las metiltransferasas son también responsables por la adición de grupos metilo a los hidroxilos 2′ del primer y segundo nucleótidos próximos al tope 5′ del ARN mensajero. Otros productos biológicos que proceden del SAM son el ácido 2-azetidincarboxílico y el etileno.

USOS TERAPÉUTICOS

Diversas investigaciones y estudios clínicos indican que la ingesta de SAM de forma regular puede ayudar a combatir la depresión, las enfermedades de hígado y el dolor de la artrosis. El uso terapéutico de la SAM se ha incrementado debido al aumento de popularidad que los suplementos dietéticos alcanzaran, después del «Dietary Supplement Health and Education Act» que ocurrió en el año 1994.

Esta norma permitió la distribución de la SAM como un complemento dietético, y por lo tanto permitió que pasara los requerimientos de regulación para drogas de la organización Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA).

Existen evidencias de que los niveles anormalmente bajos de SAM endógena pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y su ingesta puede tener un potencial terapéutico en el tratamiento de esta enfermedad (investigaciones recientes revelan que este efecto se debe probablemente a las deficiencias de vitamina B_{12}, que causan defectos neurológicos a través de la transferencia de un carbono con el folato). En los pacientes con Alzheimer se han encontrado niveles muy bajos de SAM en el líquido cefalorraquídeo y en todas las regiones del cerebro.[14] Las investigaciones preliminares sugieren que la SAM puede tener un potencial terapéutico en el tratamiento con pacientes de Alzheimer, y un estudio reciente con ratones con Alzheimer muestra que los suplementos de SAM impiden el daño oxidativo y el deterioro cognitivo. Diversos estudios prospectivos, en algunos pacientes con cirrosis hepática que sufren astenia relevante y refractaria, con la administración de S-adenosilmetionina (100 mg/día) se consiguió la mejoría de la astenia en al menos el 60 % de los pacientes.[1-3]

En medicina veterinaria, es el componente activo fundamental como alimento dietético para perros, entre otros animales, cuyo objetivo específico es ayudar a la función hepática del animal en caso de presentar insuficiencia hepática crónica.

Se ha demostrado fehacientemente su utilidad para evitar los metabólicos tóxicos derivados del uso y abuso del acetaminofén.[1-4]

Al estar comprometido el estado nutricional en sustancias donantes de grupo metilo puede disparar varias funciones moleculares que posteriormente llevarán al desarrollo de enfermedad del hígado graso tanto en humanos, como en animales de experimentación demostrados en la vía metabólica de la metionina, que mejoraron esta condición clínica, al dar suplementos de metionina junto con corrección de la dieta. Demostrándose que tanto la deficiencia dietética de metionina como el dar suplementos de metionina corrigen las alteraciones hepáticas, ya que los mencionados eventos llevan a la acumulación de lípidos en el organismo siendo como se ha dicho un disparador de la enfermedad del hígado graso metabólico.[1-3]

El uso de metionina es seguro tanto por vía oral como parenteral IV, para tratar la intoxicación por acetaminofén pero siempre debe de realizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud, debemos evitar que las personas se automedique y utilicen en exceso suplementos de metionina, mucho más allá de lo que podemos encontrar en los alimentos que típicamente la contienen ya que el exceso en su uso pudiera producir lesiones a nivel de sistema nervioso central, pues se sabe que la sobreutilización de metionina puede incrementar los niveles sanguíneos de homocisteína, que además pudiera causar cardiopatías.[1-5]

Comúnmente se utiliza para corregir problemas causados por Alcoholismo, alergias, asma alérgica, efectos secundarios post radioterapia, esquizofrenia, intoxicaciones medicamentosas como la de acetaminofén y paracetamol.[1-4]

Ha quedado demostrado que el envenenamiento por acetaminofén puede ser tratado al administrar metionina tanto por vía oral como por vía intravenosa. Para tener un mayor beneficio de este tratamiento, debe de ser iniciado lo antes posible, preferentemente durante las primeras 10 horas después de la sobredosis de acetaminofén. Aunque aún nos faltan evidencias de su efectividad en las siguientes condiciones clínicas, se ha utilizado en la deficiencia de cobalamina, secundaria a una exposición prolongada a óxido nitroso durante actos quirúrgicos, algunas investigaciones que el tomar metionina por vía oral previo a la cirugía y anestesia, puede reducir los efectos secundarios de este tipo. En cáncer de colon la combinación de una dieta rica en metionina o con el uso de suplementos de metionina combinado con folatos ayuda a reducir el riesgo de cáncer de colon en familiares de pacientes que lo han tenido, así mismo ha sido benéfico en el tratamiento para corregir el daño hepático en personas con alcoholismo crónico.

La metionina ayuda a corregir y evitar el daño en el tubo neural para evitar defectos al momento del nacimiento, en madres que consumen más metionina durante el embarazo. En la enfermedad de Parkinson investigaciones recientes han demostrado, que la ingesta de l -metionina por vía oral durante por lo menos 6 meses reduce los temblores, tremores, la rigidez y la incapacidad del control de los movimientos y por supuesto ya ha sido demostrada la utilidad de la Adenosin metionina en la mejoría de la función hepática y el alivio de la depresión.

DOSIS ÓPTIMAS

Las siguientes dosis han sido estudiadas en investigaciones científicas:

Para el envenenamiento por paracetamol y acetaminofén: 2.5 gramos de metionina cada 4 horas por 4 dosis para prevenir el daño hepático y la muerte. La metionina debe admi-

nistrarse dentro de las 10 horas posteriores a la toma del paracetamol. Esto debe hacerlo un profesional de la salud.

Precauciones y advertencias especiales:

Niños. La metionina es segura, para los niños cuando se administra por vía oral o por vía intravenosa (IV) para tratar la intoxicación por paracetamol, pero solo bajo la supervisión de un profesional de la salud.[1-3]

La metionina no debe administrarse por vía intravenosa en bebés que reciben nutrición parenteral.

Embarazo y lactancia. No hay suficiente información fiable sobre la seguridad de tomar metionina si se está embarazada excepto la que proviene de la dieta, tampoco debe utilizarse durante de lactancia. Manténgase en el lado seguro y evite su uso. Pero si fuera necesario administrarla a dosis bajas puede ser segura.

Acidosis. La metionina puede causar cambios en el pH sanguíneo y por lo tanto no debe usarse en casos acidosis.[1-3]

Aterosclerosis. Existe cierta preocupación de que la metionina pueda empeorar la ateroclerosis. La metionina puede aumentar los niveles en la sangre de una sustancia química llamada homocisteína, especialmente en personas que no tienen suficiente folato, vitamina B_{12} o vitamina B_6 en el cuerpo, o en personas cuyos cuerpos tienen problemas para procesar la homocisteína. Demasiada homocisteína está relacionada con un mayor riesgo de cardiopatías y de los vasos sanguíneos. Sin embargo a dosis bajas tiene utilidad.

Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Este trastorno hereditario cambia el metabolismo de la homocisteína. Las personas que padecen este trastorno no deben tomar suplementos de metionina porque la metionina podría causar acúmulo del aminoácido homocisteína. Demasiada homocisteína podría aumentar la posibilidad de desarrollar cardiopatía.[1,2] Aunque siendo una sustancia propia y necesaria del organismo en realidad puede ser de gran utilidad como tratamiento médico en diversas formas.

Esquizofrenia. Grandes dosis de metionina (por ejemplo, 20 g/día durante 5 días) pueden causar confusión, desorientación, delirio, agitación, apatía y otros síntomas similares en personas con esquizofrenia.[1-5] ¿Qué es la metionina como componente de nuestro organismo? La metionina es un aminoácido. Como bien sabemos los aminoácidos son los componentes básicos que utiliza nuestro cuerpo para producir proteínas. La metionina se encuentra en la carne, el pescado y los productos lácteos, y desempeña un papel importante en muchas funciones celulares. La metionina se usa para prevenir el daño hepático en el envenenamiento por paracetamol y acetaminofeno. También se utiliza para aumentar la acidez de la orina, tratar trastornos hepáticos y mejorar la cicatrización de heridas. Otros usos incluyen, como ya se ha mencionado, el tratamiento de la depresión, el alcoholismo, las alergias, el asma, el envenenamiento por cobre, los efectos secundarios de la radiación, la esquizofrenia, la abstinencia de drogas y la enfermedad de Parkinson.[1-5]

El alcohol es un depresor. Los síntomas de intoxicación por alcohol incluyen confusión, vómitos, respiración lenta o irregular, desmayo, piel pálida, temperatura corporal baja hipotermia, convulsiones, el utilizar metionina en estos pacientes evita que continue el daño a nivel sistémico.

En los Estados Unidos está legalmente intoxicado con una concentración de alcohol en sangre (BAC) del 0.08 %. Cuando alcanza un BAC del 0.08 %, está notablemente deteriorado. Incluso con un BAC inferior al 0.05 %, sus reflejos se ralentizan y la coordinación se ve afectada. La única forma de eliminar el alcohol del cuerpo es la digestión, que lleva tiempo. Una persona promedio tarda alrededor de 1 hora en deshacerse del alcohol de una bebida promedio. En términos de BAC, se necesitan 45 minutos para reducir el BAC en un 0.01 %. La cafeína y las duchas frías no funcionarán y solo pueden hacer que te sientas más sobrio de lo que realmente estás, lo que podría provocar accidentes y otros problemas.

La utilización de metionina ayuda a revertir más rápido estos efectos. El alcohol tarda entre 30 y 60 minutos en llegar al torrente sanguíneo, donde se puede medir. Cuando se consume una bebida alcohólica por primera vez, va al estómago, que la descompone antes de pasar al intestino delgado. Esto sucede muy rápido con el estómago vacío, pero puede llevar más tiempo si está lleno. Desde el intestino delgado, el alcohol se absorbe directamente a la sangre donde circula hasta llegar al cerebro. Otros factores que influyen en la rapidez con la que el alcohol se absorbe en el torrente sanguíneo incluyen qué tan fuerte es una bebida, su peso corporal, si es hombre o mujer, qué tan rápido está bebiendo, los medicamentos que está tomando, cuánta tolerancia al alcohol ya tiene, y enfermedad. El alcohol hace que la gente coma más. La razón es que cuando bebe, aumenta el nivel de azúcar en la sangre (glucosa) y el cuerpo responde produciendo más insulina para eliminar la glucosa. El nivel bajo de glucosa en la sangre es el responsable de los sentimientos de letargo, cansancio, temblores, mareos y sudoración. Este sentimiento hace que el cuerpo anhele carbohidratos para ayudar a aliviar estos síntomas. Una mujer tendrá una BAC (*Basic Alcoholic Consumption*) más alto que un hombre del mismo peso porque las mujeres tienden a tener más grasa corporal y menos agua. Esto puede hacer que las mujeres alcancen concentraciones más altas de alcohol en la sangre y se deterioren más que los hombres, incluso cuando beben la misma cantidad. Y ello hace que respondan mejor al uso de ademetionina.

En un paciente que no es un abusador crónico de alcohol, una concentración de alcohol en sangre del 0.39 % es muy alta y puede causar la muerte. Al 0.29 %: deterioro motor grave, respiración irregular 0.39 %: muerte probable por presión arterial baja, interrupción de la respiración, ahogamiento en el vómito. En la cirrosis hepática alcohólica, alcanzando el grado de Metavir F4. Un hígado sano puede regenerarse si se daña menos de un 51 %. La metionina puede ser una gran herramienta para el tratamiento de estos pacientes. No existe una cantidad de alcohol que sea segura para el feto durante el embarazo. Beber alcohol en cualquier momento durante el embarazo puede causar problemas al bebé, como nacimiento prematuro, defectos de nacimiento y trastornos del espectro alcohólico fetal.[1-3,5,6]

ADENOSIL METIONINA

El mejor artículo hasta ahora realizado sobre Adenosil Metionina SAMe es el siguiente metaanálisis:

S-adenosil-L-metionina para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: revisión sistemática y metaanálisis de los doctores Tao Guo, Lei Chang, y Quanyan Liu

Aquí se agrega una descripción que vale la pena leer y estudiar completo (cita número 6 en la bibliografía).

Está bien establecido que la S-adenosil-L-metionina (SAMe) es el principal donante de metilo en las reacciones de la metiltransferasa y que la suplementación con SAMe restaura los depósitos de glutatión hepático (GSH) y atenúa la lesión hepática. Sin embargo, la eficacia de la terapia SAMe en la enfermedad hepática crónica no se ha abordado adecuadamente. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas reconocidas a nivel mundial, incluidas PubMed, la base de datos Cochrane y EMBASE, para recuperar ensayos controlados aleatorios (ECA) relevantes de enfermedad hepática crónica publicados en los últimos 20 años. Luego realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos inscritos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados mostraron que en esta investigación se incluyeron doce ECA de 11 estudios, que examinaron a 705 pacientes. Para la función hepática, ciertos resultados obtenidos de la síntesis de datos y comparaciones independientes demostraron diferencias significativas entre los niveles de bilirrubina total (TBIL) y aspartato transaminasa (AST). Sin embargo, ningún estudio identificó diferencias significativas con respecto a los niveles de alanina transaminasa (ALT). Un análisis de los eventos adversos y el pronóstico a largo plazo tampoco indicó diferencias significativas entre los grupos de SAMe y placebo. En un análisis de subgrupos de embarazadas y niños, varios de los datos incluidos indicaron que había una diferencia significativa en la puntuación de prurito. Estos hallazgos sugieren que SAMe podría usarse como base de un régimen de medicamentos para mejorar la función hepática debido a su seguridad. Sin embargo, SAMe también demostró un valor clínico limitado en el tratamiento de ciertas enfermedades hepáticas crónicas.

La S-adenosil-L-metionina (SAMe) es una molécula pleiotrópica que participa en múltiples reacciones celulares. Esta molécula participa en los siguientes tres tipos de reacciones: transmetilación, transsulfuración y aminopropilación.[1-6] Ha sido bien establecido que SAMe es el principal donante de metilo en las reacciones de metiltransferasa y que la suplementación con SAMe restaura los depósitos de glutatión hepático (GSH) y atenúa la lesión hepática. SAMe también está involucrado en muchas reacciones bioquímicas en el cuerpo humano, sirviendo como un metabolito clave que regula el crecimiento, la muerte y la diferenciación de los hepatocitos. En los mamíferos, dos genes (*MAT1A* y *MAT2A*) codifican subunidades catalíticas MAT homólogas.

Sin embargo, la biosíntesis de SAMe está deprimida en pacientes con enfermedad hepática crónica. Los estudios preclínicos indican que esta depresión podría exacerbar la lesión hepática; por lo tanto, la suplementación podría representar una terapia muy útil. En modelos animales, se ha confirmado la relación entre el agotamiento intrahepático de SAMe y la fibrosis hepática. Los experimentos *in vitro* demostraron que SAMe aumenta el efecto antiviral del interferón; por lo tanto, SAMe se considera como el primer sensibilizador esotérico de interferón. En la década de 1970, SAMe se utilizó como analgésico antiinflamatorio para el tratamiento de la artritis y la depresión. Recientemente, SAMe también podría usarse como un fármaco seguro y eficaz para reducir la

ictericia, especialmente en pacientes con hepatitis B crónica con ictericia. Sin embargo, estudios similares que utilizaron modelos animales demostraron que SAMe no podía mejorar la necrosis y la fibrosis de las células hepáticas. Según la investigación sobre la respuesta viral, SAMe podría estar relacionado con una respuesta viral temprana, aunque SAMe no induce una respuesta viral sostenida. En los últimos años, un número creciente de pacientes con enfermedad hepática crónica han sido tratados con SAMe en diferentes países. Como método relativamente nuevo para el tratamiento de la enfermedad hepática, se han iniciado una gran cantidad de ensayos clínicos centrados en SAMe. Sin embargo, un debate sobre SAMe ha estado en curso durante años; los resultados publicados en diferentes países en los últimos 20 años han indicado que no existe evidencia cuantitativa, en forma de un análisis de datos exhaustivo, de la eficacia del tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas con SAMe.

Descripción del diseño. En los últimos años se han publicado muchos ECA de diferentes países. Por lo tanto, los datos podrían buscarse en bases de datos nativas. Para su inclusión en este estudio, la investigación tenía que haberse originado a partir de estudios que pudieran encontrarse en bases de datos reconocidas a nivel mundial. Los estudios no se limitaron a ciertos idiomas, aunque tenía que estar disponible un resumen en inglés para cada estudio. Se analizaron las comparaciones de los principales parámetros bioquímicos, como los niveles de bilirrubina total (TBIL), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), para determinar la función hepática. Además, se identificó la cantidad de eventos adversos y la tasa de muerte o trasplantes de hígado para examinar la seguridad y el pronóstico a largo plazo.

En esta investigación también se realizó un análisis de subgrupos de grávidas y niños. Se agregaron datos o parámetros asociados a los análisis adecuados, como la puntuación de prurito para grávidas. Debido a que son fármacos controvertidos, se realizó un análisis adicional de la eficacia clínica del ácido ursodesoxicólico (UDCA) y el neo-minofágeno C (SNMC) más fuerte en comparación con SAMe en ciertas enfermedades hepáticas. En particular, se llevaron a cabo el aislamiento y la extracción de datos de los estudios de UDCA o SNMC, y se consideraron todos los parámetros relacionados, si fue posible. Los resultados finales de esta investigación se describen utilizando análisis cuantitativos y evaluaciones subjetivas. Las enfermedades hepáticas crónicas específicas examinadas en este estudio incluyeron hepatitis crónica, cirrosis, colestasis, infiltración adiposa hepática y enfermedad hepática alcohólica. También se incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica inducida por fármacos, cáncer de hígado y post-hepatectomía.

Fuentes de datos y búsquedas. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Cochrane, PubMed y EMBASE de artículos publicados desde mayo de 1994 hasta mayo de 2014, utilizando los siguientes criterios: (enfermedad hepática crónica [Todos los campos] O función hepática [Todos los campos]) Y S-adenosil-L-metionina [Todos los campos]). Se realizó una revisión secundaria de los artículos incluidos y sus referencias y presentaciones de las 2 reuniones de investigación de gastroenterología/hepatología más grandes de Estados Unidos, la Reunión del hígado de la AASLD (de 2010 a 2013) y la Semana de enfermedades digestivas (de 2010 a 2013) utilizando el término de búsqueda " enfermedad hepática crónica" y revisado para su posible inclusión. Se realizaron

búsquedas manuales de ensayos adicionales en las listas de referencias de los informes de los ensayos incluidos en la revisión. Se utilizó el Science Citation Index para buscar estudios que hubieran citado los ensayos incluidos. Se incluyeron todos los estudios pertinentes originales en inglés de investigación en seres humanos y los datos faltantes se buscaron manualmente o se solicitaron a los autores.

Los criterios de inclusión incluyeron los siguientes: (1) ensayos aleatorios y de casos controlados; (2) los parámetros relacionados deben proporcionarse en los estudios; (3) los datos sin procesar de la función hepática deben incluir la media y la desviación estándar; (4) los pacientes deberían haber sido claramente diagnosticados de enfermedad hepática crónica correlativa, sin complicaciones graves; y (5) los pacientes del mismo grupo deberían haber sido tratados por igual durante el ensayo.

Los criterios de exclusión eliminaron estudios con las siguientes características: (1) ningún grupo de control, (2) datos sin procesar incompletos para los fines de esta investigación, (3) limitación a animales o células, (4) una fecha de publicación anterior a 1994, y (5) niveles de los parámetros de la función hepática antes del tratamiento que eran diferentes entre los grupos experimental y de control. Estándares de evaluación de la calidad de la literatura

Se juzgó el riesgo de sesgo de acuerdo con los criterios descritos en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas Los estudios se incluyeron si cumplían con todos los siguientes criterios: (1) sin sesgo de selección, (2) sin sesgo de realización, (3) sin sesgo de detección, 4) sin sesgo de deserción, (5) sin sesgo de informe , y (6) libre de otros sesgos.

Cada estudio seleccionado debía ser juzgado en base a estos criterios. Posteriormente, se realizó un examen exhaustivo con respecto a la calidad de todos los estudios incluidos

Extracción y análisis de datos

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos autores (Tao Guo y Lei Chang). Cualquier disputa se resolvió mediante discusión o fue decidida por un tercer autor (Quanyan Liu). De acuerdo con el diseño, los datos sobre la función hepática, que se consideraron como variables continuas en diferentes ensayos, se analizaron por separado debido a los diferentes valores iniciales (los niveles de los respectivos parámetros antes del tratamiento). Sin embargo, también se realizó la síntesis de datos si los valores iniciales respectivos de los diferentes ensayos no mostraban diferencias significativas después de una prueba t no pareada. Los datos relativos a los cambios en estos parámetros también podrían compararse directamente. Se realizaron comparaciones entre los grupos de SAMe y placebo o entre los grupos de SAMe más UDCA (o SNMC) y UDCA (o SNMC) solo. Sin embargo, en un análisis de subgrupos de grávidas y niños, se realizó una comparación de las puntuaciones de prurito.

En un análisis adicional, se analizaron todos los datos para evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones específicas en comparación con SAMe. Los grupos se compararon como se describió anteriormente.

Se utilizó el software RevMan5.0, proporcionado por The Cochrane Library, para la síntesis y comparación de datos. Se utilizó la heterogeneidad (estadística del índice

I 2) en el diseño del estudio para estimar un modelo de datos. Se calcularon las estimaciones agrupadas del cociente de riesgos y la diferencia de medias. El intervalo de confianza (IC) relevante del 95 % que utilizó modelos de efectos fijos (I 2 <50 %) o aleatorios (I 2 >50 %) dependió de la heterogeneidad de los ensayos incluidos.

RESULTADOS Un diagrama de flujo de la selección de los ensayos incluidos se proporciona en 11 estudios que incluyeron ECA fueron identificados en el presente análisis. Se excluyeron dos estudios por no poder ser localizados, un estudio publicado en español y otro estudio publicado en ruso. Los 11 estudios incluidos involucraron a 705 pacientes con 7 tipos de enfermedades hepáticas crónicas. **SAMe disminuyó los niveles de TBIL y AST pero no mejoró los niveles de ALT en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.** Tras comparar los parámetros en base a los métodos descritos anteriormente, obtuvimos resultados en cuanto a función hepática, eventos adversos y pronóstico a largo plazo. También obtuvimos resultados del subgrupo y análisis adicionales. Hubo 8 comparaciones independientes para los niveles de TBIL de 6 estudios, que incluyeron 359 participantes. Con base en los datos, realizamos una síntesis de datos para los niveles de TBIL de las 8 comparaciones independientes. Después de la síntesis de datos, dos comparaciones entre los grupos SAMe y placebo exhibieron resultados estadísticamente significativos.

SAMe no aumentó el número de eventos adversos o la tasa de mortalidad en comparación con el placebo. Hubo 3 ensayos (el ensayo de SAMe comparado con UDCA de T. *Binder* no se incluye aquí), con 169 pacientes, que proporcionaron el número de eventos adversos. Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los grupos SAMe y placebo (RR [IC del 95 %] = 0,94 [0,59, 1.52], *P* = 0.81) (Figura 4C). Solo un estudio, que incluyó a 123 pacientes, proporcionó las tasas de muerte y trasplantes de hígado. Los resultados se utilizaron para evaluar el pronóstico a largo plazo del tratamiento con SAMe. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre los grupos SAMe y placebo (OR [IC del 95 %] = 0.55 [0.27, 1.09], *P* = 0.09).

Análisis de subgrupos de grávidas y niños

Hubo 3 estudios de gestantes y 1 estudio de niños (no se incluyó SAMe comparado con UDCA o SNMC). *pag _ l _ Nicastri* , Huang *Jinyang* y *T. Binder* incluyó embarazadas, y el estudio de *Zhu Shishu* incluyó niños.

En el subgrupo de embarazadas, se consideraron parámetros como los niveles de TBIL, ALT y AST y el número de eventos adversos. Además, se incluyeron datos sobre las puntuaciones de prurito para los 193 pacientes. Para los niveles de TBIL, solo *P . l _* Nicastri identificó una diferencia significativa entre los grupos SAMe y placebo (DM [IC del 95 %] = 92,27 [48,97, 135,57], *P* <0.0001). Para los niveles de ALT, ninguna de las comparaciones en los estudios incluidos identificó resultados estadísticamente significativos. Finalmente, para los niveles de AST, solo *T . Binder* proporcionó una comparación que demostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa (DM [IC del 95 %] = 9.00 [-27.06, 45.06], *P* = 0.62). Además, para eventos adversos, solo T Aglutinante proporcionaron datos y los resultados indicaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas (RR [IC del 95 %] = 2.89 [0.32; 26.02], *P* = 0.34). En los resultados de la síntesis de datos de *P . l _ Nicastri* identificó una diferencia obvia

(DM [IC del 95 %] = 0.71 [0.23, 1.20], *P* = 0.004). Por el contrario, Huang Jinyang identificó una diferencia sin significación estadística (DM [IC 95 %] = 0.10 [-0.12,

DISCUSIÓN Hasta donde sabemos, este artículo es la primera revisión sistemática de análisis cuantitativos que examinan el uso de SAMe en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas de diversas etiologías. Detectamos asociaciones entre el tratamiento con SAMe y los parámetros de función hepática. También se examinaron la seguridad y el pronóstico a largo plazo del tratamiento con SAMe. Con base en la literatura publicada en los últimos 20 años, identificamos 11 estudios en bases de datos reconocidas a nivel mundial. Encontramos que el tratamiento de SAMe podría mejorar la función hepática en enfermedades hepáticas crónicas, aunque no hubo efectos notables en cuanto a la reducción de los niveles de ALT según los resultados de este análisis. Sin embargo, la reducción de los niveles de TBIL y AST fue *significativa*. Los resultados del análisis de subgrupos para las embarazadas y los niños no mostraron cambios inesperados. Además, la efectividad de SAMe para reducir la puntuación de prurito se encontró en base a los resultados del análisis de subgrupos. Por lo tanto, también podríamos sacar la misma conclusión no solo en adultos sino también en grávidas y niños de acuerdo con estos hallazgos. La conclusión fue respaldada por los resultados de ensayos anteriores basados en mujeres embarazadas. Pero, el estudio de un estudio *previamente*. El *me*tanálisis publicado probablemente no respalde suficientemente nuestra observación, que no pudo encontrar evidencia que respalde o refute el uso de SAMe para pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas, y sugirió que más ensayos aleatorizados de alta calidad y a largo plazo sobre SAMe para estos pacientes debe completarse antes de que SAMe pueda recomendarse para la práctica clínica. Sin embargo, el estudio sobre los efectos beneficiosos de SAMe para pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas se centra principalmente en la mortalidad relacionada con el hígado, la mortalidad por todas las causas, el trasplante de hígado y las complicaciones en este metanálisis. No analizó si el tratamiento con SAMe podría mejorar la función hepática en las hepatopatías alcohólicas. Existen algunas actualizaciones sobre las enfermedades hepáticas alcohólicas que se publicaron después de que se publicó el metanálisis y en relación a la secreción de bilis a través de una vía dependiente de la proteína quinasa C.[37]

SNMC juega un papel como inductor de interferón y se ha utilizado anteriormente para tratar la hepatitis viral. Además, se sabe que SNMC es un agente antiinflamatorio y citoprotector efectivo. En el análisis actual, ambos fármacos tenían efectos curativos clínicos que eran diferentes de los efectos de los placebos normales. Por lo tanto, los ensayos sobre UDCA (o SNMC) en comparación con SAMe se separaron en las comparaciones y sus efectos se analizaron mediante análisis adicionales. Los resultados con respecto a la función hepática proporcionaron evidencia de que tanto UDCA como SNMC tenían mejores eficacias que SAMe en el tratamiento de la colestasis y la hepatitis viral. analizaron las reducciones en la puntuación de prurito; sin embargo, no se identificaron diferencias significativas. Además, no se asoció ningún riesgo adicional con el tratamiento con UDCA o SNMC.

Según los principios de recuperación, los resúmenes en inglés deben buscarse en bases de datos reconocidas a nivel mundial para evitar un sesgo geográfico. Por

lo tanto, ciertos aspectos de los datos pueden haber sido insuficientes y es posible que se hayan pasado por alto los estudios elegibles. Sin embargo, los resultados demostraron varias asociaciones significativas, aunque debido a las limitaciones de los tipos de datos, no pudimos recopilar todos los datos en una síntesis de datos integral. A partir de las comparaciones respectivas, pudimos observar las ventajas del tratamiento con SAMe en diferentes tipos de enfermedades crónicas, aunque la evidencia no fue respaldada por todos los ensayos. Además, solo hubo un ensayo, por *V . V. _ Stelmakh*, que demostró que SAMe era menos eficaz que el placebo. Con base en la precisión de los datos, también podríamos inferir que las dosis de SAMe administradas a los pacientes fueron claramente más bajas que en otros estudios.

Por primera vez, examinamos la eficacia y seguridad del tratamiento SAMe para enfermedades hepáticas crónicas en base a datos autorizados. También se deben evaluar las influencias de diferentes enfermedades hepáticas o características de los pacientes; luego podríamos determinar si SAMe podría usarse como un fármaco de primera línea o como un medicamento básico. La falta de evidencia con respecto a este tipo de datos probablemente fue una de las principales deficiencias de la investigación que se presenta aquí. Por lo tanto, la falta de evidencia podría haber limitado las conclusiones que podrían extraerse. Sin embargo, también se consideró importante proporcionar dirección para la investigación correlativa.

El tema del tratamiento con SAMe no es un campo de investigación nuevo en la enfermedad hepática. Las discusiones exhaustivas y los análisis cualitativos no son fáciles debido a la heterogeneidad de vinculación de los parámetros.

Diversos estudios han demostrado su eficacia en enfermedad hepática por alcohol y en colestasis del embarazo. En pacientes con hepatopatías colestásicas no alcohólicas, SAMe demostró ser significativamente mejor que el placebo para mejorar parámetros bioquímicos hepáticos en ayunas (S-alanina aminotransferasa, el glutatión hepático, el glutatión hepático reducido, el glutatión en eritrocitos, y la depuración plasmática de metionina) y el prurito. Estudios experimentales en ratas y humanos muestran también un aumento en los antioxidantes citosólicos y mitocondriales que mejoran la calidad de vida del hepatocito con efectos benéficos en grupos de pacientes con HGNA con incremento de glutatión.

A pesar de la ausencia de algunos datos y la existencia de varias limitaciones, nuestras conclusiones finales respaldan la eficacia y seguridad de SAMe para el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas. En particular, SAMe puede ayudar a mejorar la función hepática y, en la dosis correcta, puede usarse como base de un régimen de medicación de gran utilidad en los pacientes con insuficiencia hepática.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

1. Roje S (2006). «S-Adenosyl-L-methionine: beyond the universal methyl group donor». Phytochemistry 67 (15): 1686-1698. PMID 16766004. doi:10.1016/j.phytochem.2006.04.019
2. Aissa AF, Tryndyak V, de Conti A, Melnyk S, Gomes TD, Bianchi ML, James SJ, Beland FA, Antunes LM, Pogribny IP. Effect of methionine-deficient and methionine-supplemented diets on the hepatic one-carbon and lipid metabolism in mice. Mol Nutr Food Res. 2014 Jul;58(7):1502-12. doi: 10
3. Cederbaum AI. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2010; 16: 1366–1376
4. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012; 57: 1097–1109. 10.1016/j.jhep.2012.04.041 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Zhu SS, Dong Y, Gan Y, Tang HM, Xu ZQ, Chen DW, Jia WZ, et al. [Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010; 24: 136–138. [PubMed] [Google Scholar]
6. Tao Guo, Lei Chang, Quanyan Liu et al. S-adenosil-L-metionina para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: revisión sistemática y metanálisis. Departamento de Cirugía General, Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas, Hospital Zhongnan, Universidad de Wuhan, Wuhan 430071, PR China. 2015; 10(3): e0122124. Publicado en línea el 16 de marzo de 2015. doi: 10.1371/ journal.pone. 0122124 PMCID: PMC4361566 PMID: 25774783

FP: 05037822-F

CAPÍTULO
10

RESULTADOS DEL PANEL DE EXPERTOS PARA EL USO DE LA ADEMETIONINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

El daño del hígado, manifestado por la esteatosis hepática inicial y después por la esteatohepatitis, es una consecuencia no cardiovascular del síndrome metabólico.

Se creó un panel integrado por 10 especialistas en Gastroenterología y Hepatología con los siguientes objetivos:

- Establecer un consenso sobre la enfermedad hepática, su evolución y posible tratamiento.
- Reconocer la evidencia sobre el uso de ademetionina en la enfermedad hepática.

INTEGRANTES DEL PANEL

Dr. Juan Miguel Abdo Francis
(coordinador del panel). Egresado de la UNAM. Especialista en Gastroenterología y Endoscopia del Aparato Digestivo en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Expresidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y de la Academia Mexicana de Cirugía. Maestría y Doctorado en Alta Dirección.

Dr. Mauricio Castillo Barradas
Egresado de la Universidad Veracruzana. Especialista en Gastroenterología adscrito al Departamento Clínico de Gastroenterología y Hepatología en el Hospital de Especialidades "Doctor Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Dr. José Luis Pérez Hernández
Egresado de la Universidad Veracruzana. Médico especialista en Gastroenterología y Endoscopia. Maestría en ciencias médicas. Jefe de la Clínica de Hígado del Hospital General de México "Dr. EduardoLiceaga".

FP: 05037822-F

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Egresado de la Universidad de Guadalajara. Médico Internista y Gastroenterólogo. Jefe del servicio de Gastroenterología y jefe de la Clínica de Hígado en el Hospital Civil de Guadalajara.

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza
Egresada de la Universidad Autónoma del Estado de México. Médica especialista en Gastroenterología jefe del servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.

Dra. María Teresa Rizo Robles
Egresada de la Universidad Veracruzana. Especialista en Gastroenterología y Hepatología adscrita al servicio de Gastroenterología, encargada de la Clínica de Hepatitis y miembro del Comité de Trasplantes en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza". Expresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología.

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Egresada de la UNAM. Especialista en Gastroenterología, Doctorada en Ciencias Médicas en el área de Hepatología. Jefa del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Dra. Graciela Elia Castro Narro
Egresada de la Universidad Autónoma de Coahuila. Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia adscrita al departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vicepresidenta de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado.

Dr. Juan Francisco Javier Rivera Ramos
Egresado de la UNAM. Especialista en Gastroenterología con Maestría en Educación. Adscrito al servicio en Gastroenterología en el Hospital Español.

Dra. Ceriolith Tenorio Flores
Egresada de la UNAM, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Figura 10.1.

METODOLOGÍA
Delphi.

RESULTADOS
Los médicos que participaron en el panel de expertos estuvieron de acuerdo en que la enfermedad hepática es un motivo frecuente de consulta en su práctica clínica, seis de los 10 especialistas convocados refieren que más del 50 % de su consulta

Figura 10.1.

Integrantes del panel de expertos de Ademetionina.

corresponde a pacientes con enfermedad hepática. 3 de ellos la observan en 25 a 50% de sus pacientes. La mayoría de estos especialistas (90 %) reciben pacientes referidos por médicos de otras especialidades, donde destaca en primer lugar el médico general, seguido por el médico internista, y en un bajo porcentaje (< 10 %) por el gastroenterólogo y el ginecólogo.

Uno de los padecimientos hepáticos atendidos con más frecuencia es la esteatosis, presente en el 25 % o más de los pacientes atendidos en la consulta de siete de los especialistas presentes. Cuatro de ellos señalan que esta alteración se observa en más del 50 % de los pacientes atendidos. Todos los participantes reconocen que la esteatosis puede evolucionar hacia la esteatohepatitis y la mitad de ellos manifiesta que del 25 al 50 % de sus pacientes la presentan. En relación con la colestasis, el 60 % de los especialistas refiere que este trastorno se observa en el 10 al 25 % de sus pacientes. Sin embargo, la gran mayoría (90 %) refiere que atienden muy pocos casos de colestasis del embarazo.

Por otro lado, la cirrosis hepática se presenta en la mitad de los pacientes que acuden a consulta de seis de los 10 especialistas del panel. Una cantidad similar de ellos refiere que el carcinoma hepático se observa en menos del 10 % de sus consultas. Uno de cada dos participantes reporta que del 10 al 50 % de sus pacientes presenta hepatitis infecciosa. Siete de los panelistas consideran que al menos 25% de sus pacientes con esteatohepatitis pueden evolucionar a cirrosis hepática.

Finalmente, todos los especialistas reconocen que la utilización del ultrasonido es fundamental para el diagnóstico de esteatosis hepática y colestasis del embarazo y las pruebas de funcionamiento hepático son el instrumento de mayor utilidad

en el diagnóstico diferencial de colestasis. Asimismo, la mayoría de ellos (90 %) refiere que, de acuerdo con su causa, la enfermedad hepática no alcohólica es más frecuente que la alcohólica.

CONCLUSIONES DEL PANEL

Entre el 25 y el 50 % de los pacientes que acuden a consulta de Gastroenterología y Hepatología sufren alguna enfermedad hepática:

- Más del 25 % presentan hígado graso.
- Entre el 10 y el 50 % tienen esteatohepatitis no alcohólica.
- La colestasis intrahepática se observa en menos del 25 % de las consultas.
- La colestasis del embarazo es poco frecuente. Menos del 10 % corresponde a esta entidad.
- Más de la mitad tienen una cirrosis hepática.
- Menos del 25 % presentan carcinoma hepático primario.

El médico general es quien más canaliza pacientes con enfermedad hepática y junto con el médico internista, comprenden el 80 % de las referencias al gastroenterólogo/hepatólogo.

Resulta claro que muchas de las pacientes de ginecología pueden tener algún problema en el hígado, pero el ginecólogo no las refiere a la especialidad. En general los panelistas consultan más pacientes por enfermedad hepática no alcohólica que alcohólica, y podría considerarse que la epidemiología de la enfermedad hepática ha cambiado. También puede existir un sobrediagnóstico de la enfermedad hepática alcohólica, ya que cuando se interroga al paciente referido con esta alteración, resulta que sólo toma hasta tres copas de bebidas alcohólicas por semana, y este no es un consumo riesgoso. Se acepta como criterio de no alcohólico menos de 20 gramos al día o 140 gramos a la semana.

CONSENSO SOBRE ESTEATOSIS HEPÁTICA

El estudio por ultrasonido es el elemento fundamental y más práctico para diagnosticar la esteatosis hepática. De los pacientes con esteatosis, entre el 10 y el 50 % puede evolucionar hacia esteatohepatitis. El manejo del paciente con esteatosis hepática debe estar encaminado al control metabólico, al ejercicio y a la dieta. En casos particulares, podrá hacerse uso de algún medicamento.

No hubo consenso sobre la eficacia de ademetionina en el tratamiento de la esteatosis hepática, debido a la falta de estudios clínicos multicéntricos que la respalden. Cuando es utilizada, Ademetionina es segura en el tratamiento de la esteatosis hepática. No debe indicarse como monoterapia para esta enfermedad, pero se puede utilizar combinada con otros medicamentos. No se obtuvo consenso en relación con el tiempo que debe administrarse ademetionina en el tratamiento de la esteatosis hepática. La mayoría planteó que debe ser por 6 meses. Debe darse tiempo a la acción del producto y es necesario realizar exámenes de control para determinar si el tratamiento está brindando resultados favorables.

FP: 05037822-F

CONSENSO SOBRE ESTEATOHEPATITIS

El elemento de más utilidad para diagnosticar esteatohepatitis es la realización de pruebas de funcionamiento hepático y el ultrasonido. Si estas pruebas presentan alteraciones, se podrán realizar otros exámenes como Fibrotest, Fibromax, elastografía transitoria o espectroscopia por resonancia magnética. En caso necesario se debe llegar a la realización de biopsia del hígado. Se considera que entre el 10 y 50 % de los casos de esteatohepatitis puede evolucionar a cirrosis hepática. La esteatohepatitis no debe ser tratada sólo con dieta y control metabólico. A diferencia de la esteatosis hepática, aquí están indicados los medicamentos. Ademetionina es útil y segura en el tratamiento de esta enfermedad, aunque no debe indicarse como monoterapia. Debe administrarse en combinación con otros medicamentos. El tratamiento con ademetionina, dos veces al día, puede usarse entre 6 meses y 1 año.

CONSENSO SOBRE COLESTASIS

La alteración en los niveles séricos de las enzimas hepáticas es el elemento fundamental para establecer el diagnóstico de colestasis. La colestasis no debe ser tratada sólo con dieta y control metabólico, pueden indicarse medicamentos. Ademetionina es útil y segura para el tratamiento. Se requiere administrarla en combinación con otros fármacos, por periodos de 6 meses a 1 año.

CONSENSO SOBRE COLESTASIS DEL EMBARAZO

La alteración en los niveles séricos de las enzimas hepáticas y la clínica son el elemento fundamental para el diagnóstico de la colestasis en el embarazo, que puede presentarse incluso hasta el tercer mes posparto. Después del parto, menos del 10% de las pacientes con colestasis del embarazo, puede continuar con esta alteración. No debe tratarse exclusivamente con dieta y control metabólico. Ademetionina resulta útil y segura durante el embarazo, combinada con otros medicamentos. El tratamiento debe continuar hasta 3 meses después del parto.

CONSENSO SOBRE CIRROSIS HEPÁTICA

Pacientes que se encuentran en clase Child Pugh A

La mayoría de los panelistas recomienda el uso de ademetionina en pacientes que se encuentran en clase Child Pugh A. La duración promedio del tratamiento con este fármaco es de 1 año. De los pacientes con cirrosis hepática que están en clase Child-Pugh A, tratados con ademetionina, más del 80 % sobreviven tras 2 años de terapia. Al menos 80% de los pacientes no presentan como complicación encefalopatía hepática y/o ascitis a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, es difícil saber si esto se debe al uso de ademetionina, porque son pacientes con una evolución estable. Además, muchos de ellos reciben otros medicamentos, por lo que no se puede determinar si alguno contribuyó a ese resultado.

Pacientes que se encuentran en clase Child Pugh B

Hay un disenso sobre el uso de ademetionina en pacientes que se encuentran en clase Child Pugh B. En este grupo de pacientes del 1 a 20 % reciben tratamiento con

ademetionina. La duración promedio del tratamiento con este fármaco es de 1 año. De los pacientes con cirrosis hepática en clase Child-Pugh B y que son tratados con ademetionina, el porcentaje de sobrevida a 2 años es del 60 al 100 %. Estos pacientes pueden presentar encefalopatía hepática (1%) y/o ascitis (20 %) a los 12 meses de iniciar el tratamiento.

Consenso sobre el uso de ademetionina en las enfermedades hepáticas

Ademetionina está indicada para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica y de la esteatohepatitis. El uso de ademetionina está indicado también para el tratamiento de la colestasis del embarazo. La mayoría de los especialistas están de acuerdo en que ademetionina está indicada para el tratamiento de la cirrosis hepática con clase Child-Pugh A. Existe consenso de que ademetionina no está indicada en el tratamiento de la cirrosis hepática con clase Child-Pugh B y Child-Pugh C. La dosis de ademetionina es de 500 mg al día, cuando se usa para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad hepática. Se recomienda una dosis de hasta 1 gramo por día de ademetionina dividida en dos tomas por un periodo corto que puede abarcar hasta un año y continuar después con una dosis de mantenimiento de 500 mg al día. La ademetionina es segura en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad hepática.

FP: 05037822-F

REFERENCIAS

ADEMETIONINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

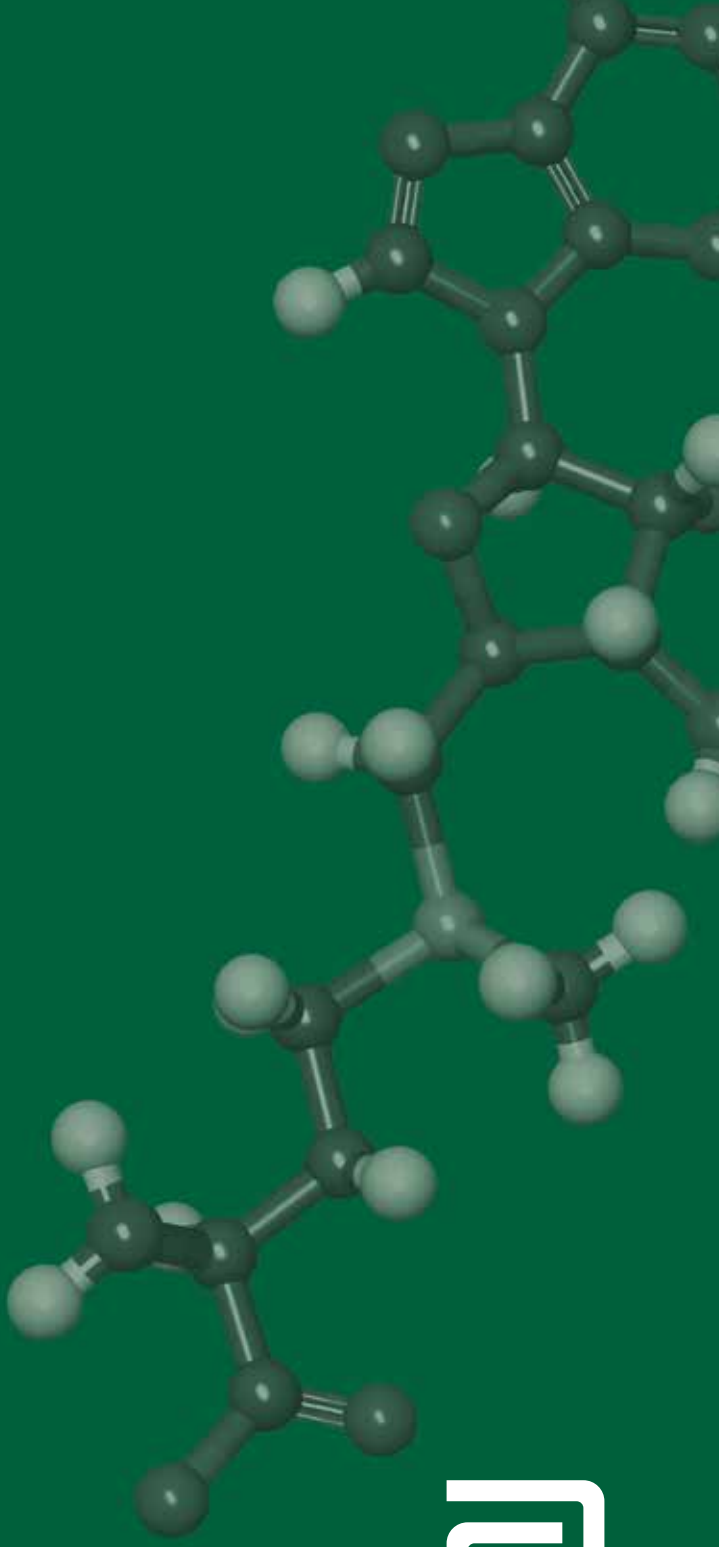
1. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1177S-82S.
2. Anstee Q, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57(5):1097-109.
3. Guo T, Chang L, Xiao Yet al. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;16;10(3):e0122124.
4. Mato JM, Martínez-Chantar ML, and Lu ShC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol. 2013;12(2):183-189.
5. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. J Hepatol. 1999;30:1155-1159.
6. Lieber ChS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1183S-7S.
7. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1177S-82S.
8. Guo T, Chang L, Xiao Yet al. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;16;10(3):e0122124.
9. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. J Hepatol. 1999;30:1155-1159.
10. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Current Therapeutic Research. 1999;60(6):335-348.
11. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-Adenosylmethionine in the Symptomatic Treatment of Intrahepatic Cholestasis. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Gastroenterology. 1990;99:211-215.
12. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Experimental Biology and Medicine. 2015;240:809-820.

FP: 05037822-F

Esta edición se terminó de imprimir en el mes de mayo de 2022,
en XXXXXXXX, S.A. de C.V.
XXXXX núm. XX, col. XXXXXX,
Alcaldía XXXXXX, c.p. XXXXXX,
Ciudad de México, México.

FP: 05037822-F

Intersistemas
EDITORES



FP: 05037822-F

Abbott