

# HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: diagnóstico, pronóstico y tratamiento

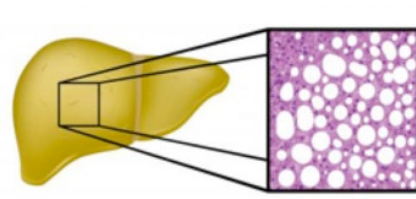
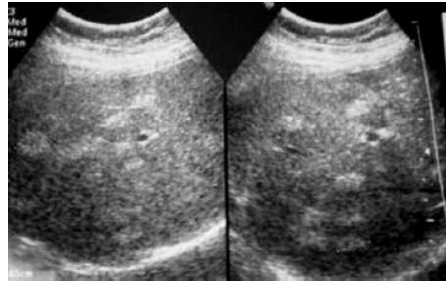
## ENFERMEDADES HEPÁTICAS: UNA REVISIÓN **O**PORTUNA

ROCÍO ALLER DE LA FUENTE  
Serv.Aparato Digestivo  
HCUVA

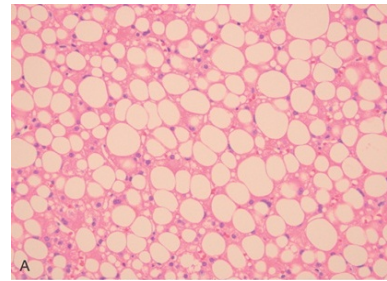
# **Hígado graso no alcohólico: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento**



# ¿Qué es EHMET?



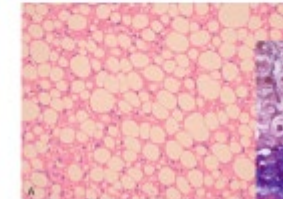
Esteatosis hepática -hígado graso-



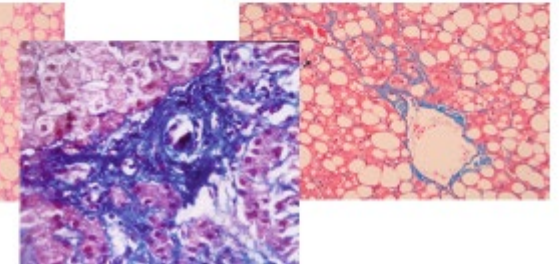
Enfermedad hepática grasa no  
alcohólica (NAFLD)



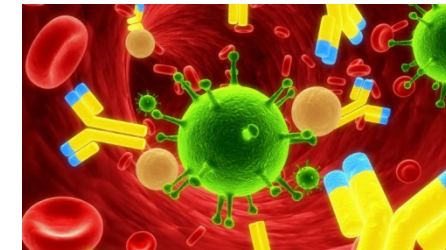
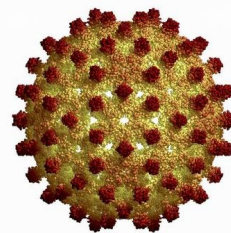
Esteatosis  
simple



Esteatohepatitis  
(NASH)



DESCARTANDO!!

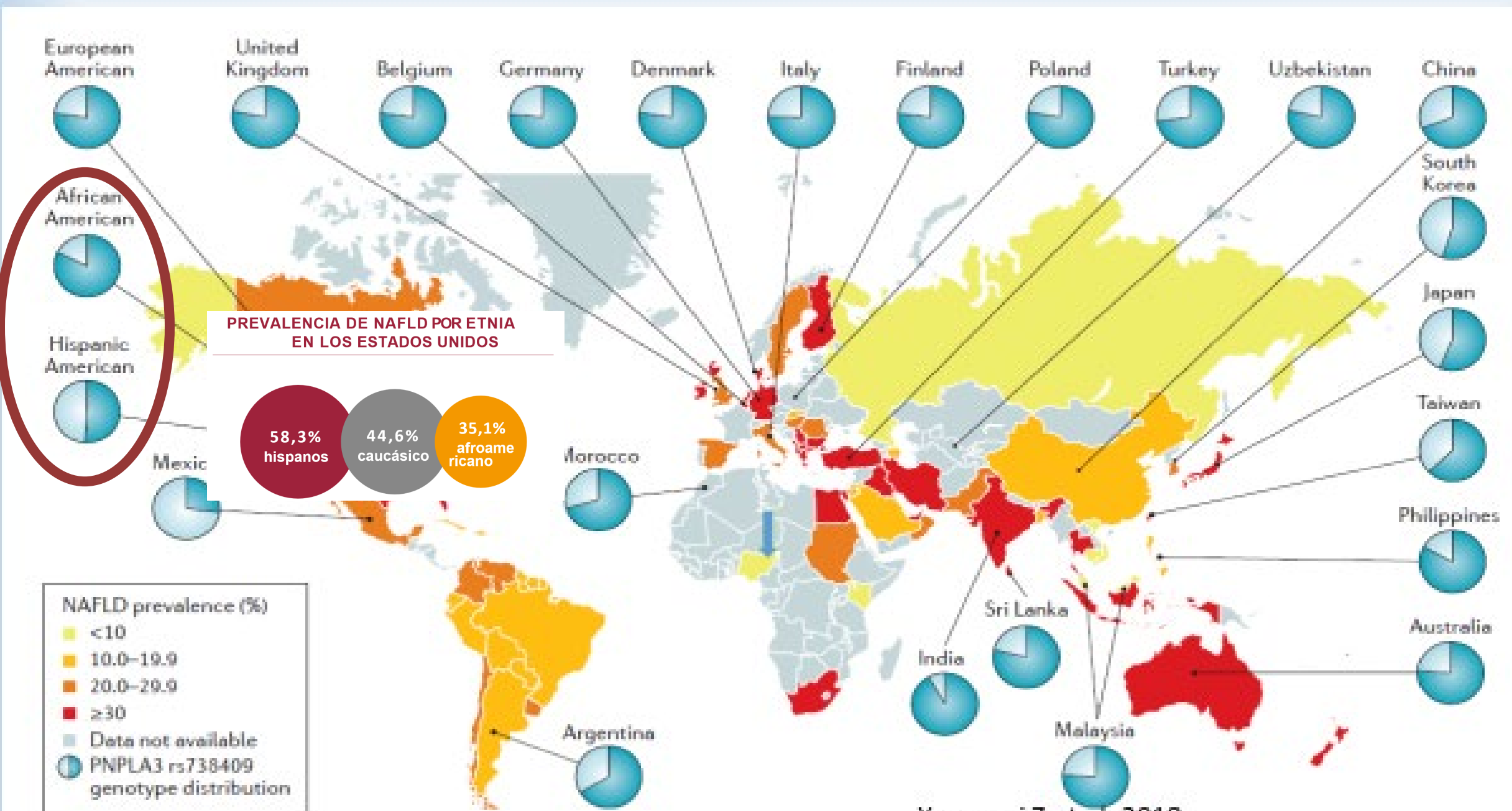


# PREVALENCIA

- La prevalencia de EHGNA es elevada a nivel global y actualmente representa la enfermedad hepática crónica **más frecuente** en los países occidentales, con una prevalencia estimada del **25%** en Europa en población adulta (A1).
- **FACTORES DE RIESGO**

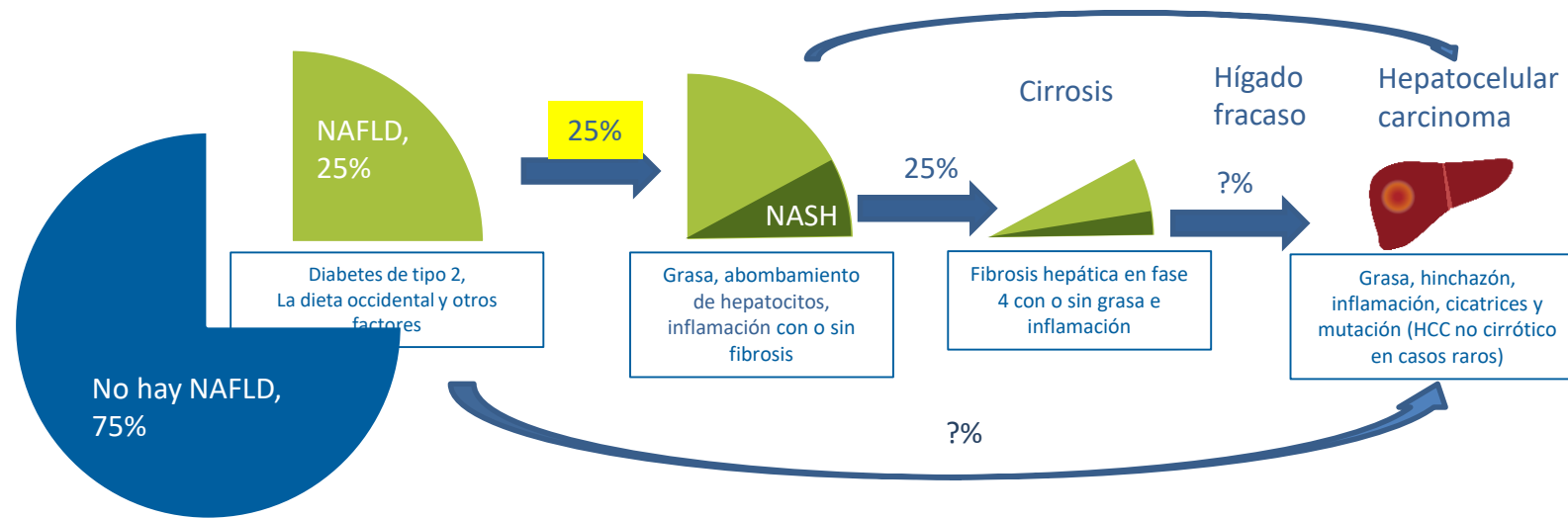
La prevalencia de EHGNA y EHNA es significativamente superior en los pacientes con **SMet** y particularmente en aquellos con **obesidad** y/o **DM** en comparación con la población general (A1).
- **TENDENCIA**

La prevalencia de EHGNA está **aumentando de forma global** en las últimas décadas en paralelo al aumento progresivo de la obesidad y la diabetes en la población general, aunque los datos específicos respecto a la incidencia en nuestra área todavía son limitados (B1). PANDEMIA



Younossi Z et al, 2018

# HISTORIA NATURAL



Progresión: NAFLD: Fibrosis : 1 etapa en 7 años

Adaptado de Diehl AM, Day C. N Engl J Med 2017;377:2063-72; Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:643-54

# ¿Existe evidencia para realizar cribado de EHGNA en la población general?

- Se debe realizar cribado de EHGNA en **población de riesgo**: los pacientes con **obesidad, DM o SMet**, mediante estudio de las enzimas hepáticas y ecografía (B1).

Sin embargo, teniendo en cuenta la amplia población sobre la que incidiría el cribado, no disponemos de datos para confirmar si esta estrategia es sostenible y coste-efectiva (A2).



# POBLACIONES ESPECIALES



**Pregunta . ¿Está aumentada la prevalencia y la morbilidad de la EHmet en pacientes con diabetes?**

**Respuesta :** Si. La prevalencia y gravedad de la EHmet es superior en los pacientes con diabetes.

# POBLACIONES EPECIALES



**Pregunta** ¿Se debe investigar la presencia de una enfermedad hepática en pacientes con **enfermedades dermatológicas inmunomediadas?**

**Respuesta** : Si. En los pacientes con enfermedades dermatológicas inmunomediadas se debe hacer una valoración y seguimiento de una posible enfermedad hepática crónica

# POBLACIONES EPECIALES




**¿Se debe investigar la presencia de una enfermedad hepática prevalente en pacientes con un trastorno mental grave?**

**Respuesta 10:** Si. En los pacientes con un trastorno mental grave se debe hacer una valoración y seguimiento de una posible enfermedad hepática crónica tanto alcohólica como metabólica o por hepatitis C.

# ¿Conocemos la historia natural del EHGNA?

•La historia natural de EHGNA **sin EHNA** es similar a la población general, mientras que la **EHNA** puede evolucionar a fibrosis avanzada, Cirrosis y Hepatocarcinoma con una mortalidad estimada de 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico (A2).

La **comorbilidad** de los pacientes con EHNA condiciona su supervivencia.  
El **denominador común** es la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SMet).

La **principal causa de muerte** en pacientes con EHNA es **la enfermedad coronaria**,  
seguida de las **neoplasias extrahepáticas** y la asociada a **cirrosis** (A2). 



SI CIRROSIS la principal causa de mortalidad es la hepática

# ¿Es la EHNA causa de cirrosis criptogénica?

- La EHNA es una causa frecuente de cirrosis criptogénica, y su presentación clínica es típica como complicación de la HTP en hasta el 50% de los casos (A2).

# Mecanismos patogénicos: La resistencia a la insulina y la lesión hepatocelular ¿se deben exclusivamente a la acumulación de grasa en los hepatocitos?

- La acumulación de **grasa** en forma de triglicéridos no es un evento que desencadene la muerte celular en los hepatocitos ni la progresión de la enfermedad hepática (A2).

# Mecanismos patogénicos ¿La lipotoxicidad por ácidos grasos libres saturados subyace a la inducción de RI?

- La presencia de **ácidos grasos libres saturados** (p.ej., caprílico y palmítico) genera estrés del retículo y lesión hepatocelular. La administración de ácidos grasos **monoinsaturados** como el ácido oleico reduce el estrés celular y la muerte hepatocelular (A1).

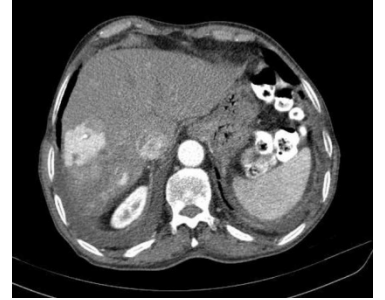
# Mecanismos patogénicos ¿Está alterada la flora intestinal en la enfermedad hepática por grasa y cuál es su mecanismo?

- La **disbiosis intestinal** secundaria a una dieta rica en grasa contribuye a la enfermedad hepática metabólica grasa al producir cambios en el balance energético de la dieta, disminuir la síntesis de colina y promover la **endotoxemia** secundaria al aumento de la **permeabilidad** intestinal (B1).





# Progresión a carcinoma hepatocelular¿Se halla bien definido el riesgo de desarrollar **CHC** en pacientes con EHGNA?

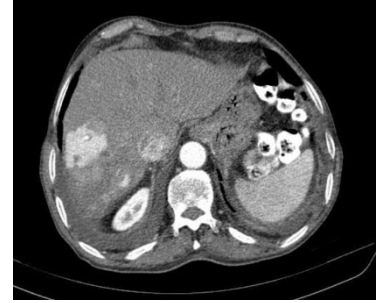


• Los pacientes con cirrosis por **EHNA** presentan un riesgo anual de desarrollar CHC estimado **mayor del 1,5%** (A1).

En los pacientes con EHNA y **ausencia de cirrosis** se pueden desarrollar CHC y se desconoce cuál es la mejor estrategia de cribado. Sin embargo, se recomienda realizar cribado en los pacientes **No cirróticos con fibrosis y obesidad (IMC>35kg/m<sup>2</sup>) o DM** (B2).

Se recomienda optimizar el control glucémico en los pacientes con DM2; la utilización sola, o en asociación con otros ADO, de **metformina** es una opción adecuada (B2).

# ¿Se debe modificar el esquema y/o las herramientas de cribado para CHC en esta población?



- La **TC** o la **RM** se asocian a mayor riesgo de irradiación o alto coste, por lo que **no** se recomiendan como pruebas de cribado de hepatocarcinoma (B2).

# Riesgo de hepatotoxicidad en el EHGNA ¿Existe un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica o SMet?

- La presencia de EHNA puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad (B2).
- La presencia de enfermedad hepática **no** aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por estatinas (B1).

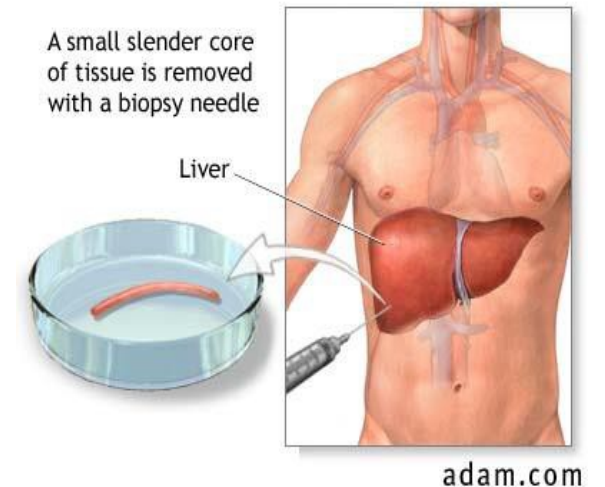


## Diagnóstico:

¿Cuál es la utilidad de la biopsia hepática en el EHGNA?

- La biopsia hepática debe realizarse exclusivamente a pacientes seleccionados mediante técnicas no invasivas (analíticas y pruebas de imagen) (A1).

La biopsia hepática **no es un método de cribado** para la EHGNA (A1).



# ¿Existen herramientas para valorar la actividad histológica del EHGNA?

- Emplear un protocolo de diagnóstico internacionalmente aceptado, como el «NAFLD activity score» de Kleiner o el «**Steatosis, Activity and Fibrosis score**» (**SAF**), evita la variabilidad interobservador y permite una mejor clasificación histológica (**A1**).

\* **NASH: SI INFLAMACION Y BALONIZACION**

# ¿Son útiles los paneles serológicos basados en biomarcadores para determinar el grado de fibrosis en el EHGNA?

- Los paneles serológicos de fibrosis basados en biomarcadores **son útiles** en la exclusión de fibrosis avanzada, pudiendo en ocasiones evitar la realización de una biopsia hepática (B2).

Estos paneles a su vez aportan información sobre el **pronóstico** de la enfermedad hepática, pues son capaces de **predecir mortalidad** de origen hepático y, en el caso de la etiología no alcohólica, también de origen cardiovascular (B1).

NAFLD-FS

FIB-4

**HEPAMET FIBROSIS SCORE: MENOR ZONA GRIS**

# ¿Cómo se puede evaluar la **esteatosis** hepática por técnicas de imagen en pacientes con EHGNA?

- La **ecografía abdominal** es una buena técnica de imagen para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de esteatosis hepática (A1).

El **CAP** se puede usar de forma simultánea con la elastografía de transición para la Evaluación de la esteatosis (detección y cuantificación), especialmente en poblaciones con alta prevalencia (obesos, diabéticos). (B1).

Las técnicas de **RM** (imagen y espectroscopia) tiene una elevada capacidad diagnóstica y permiten cuantificar la grasa intrahepática de manera precisa. Son muy útiles para estudios clínicos y ensayos terapéuticos (A1). **ELASTORM**

# ¿Existe alguna técnica de imagen que permita sospechar o diagnosticar **esteatohepatitis** asociada al EHGNA?

- No existe ninguna técnica de imagen que permita identificar y monitorizar los pacientes con EHGNA o EHNA que presentan inflamación o esteatohepatitis (C2).

.....PERO

**OWLiver**<sup>®</sup>

CIK-18



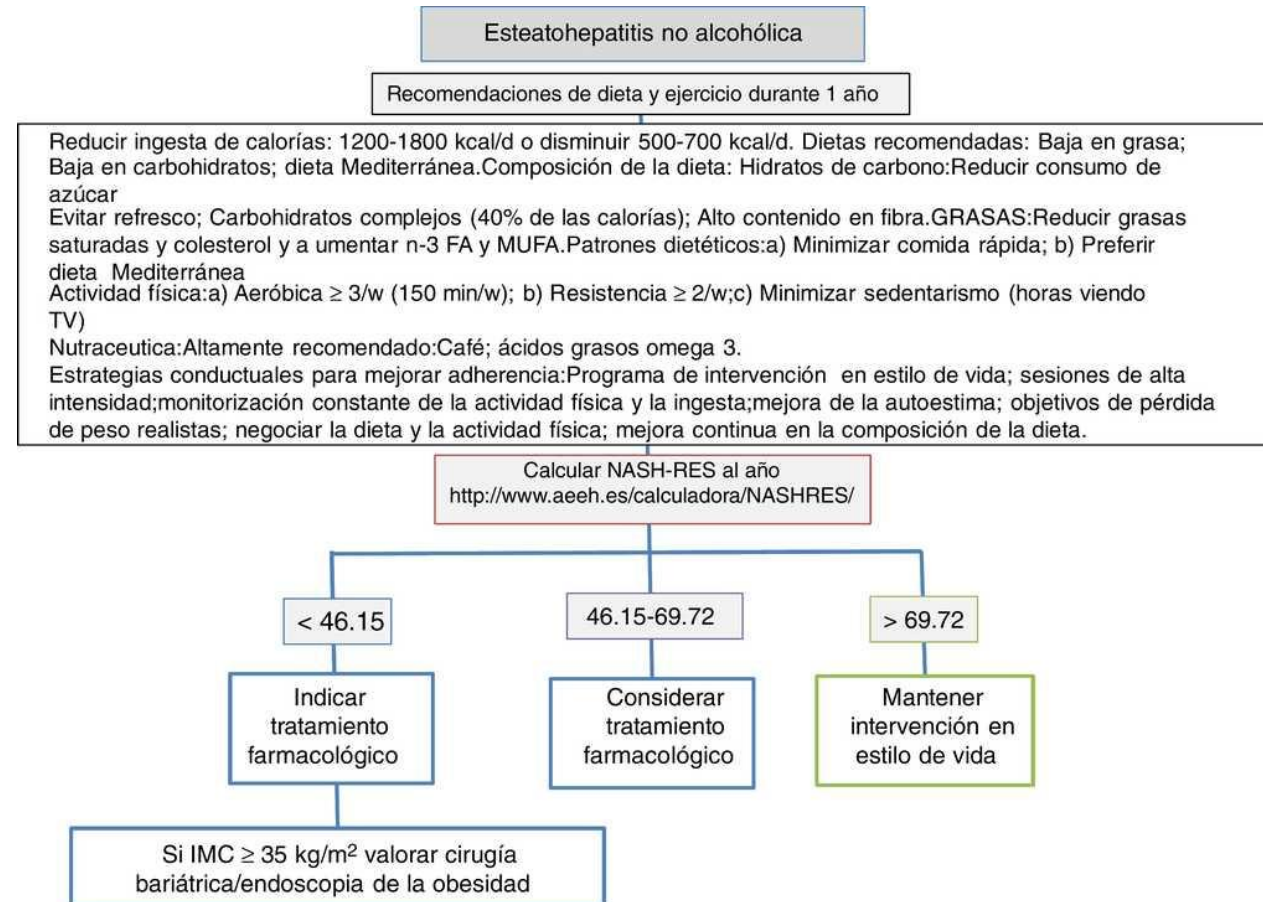


# ¿Existe una huella genética que prediga el riesgo de padecer un EHGNA?

- Considerando que los portadores de la variante de riesgo de SNPs localizados en los genes **PNPLA3** y **TM6SF2** presentan una probabilidad incrementada de desarrollar estadios más **agresivos** de la enfermedad, sería interesante realizar el cribado en poblaciones de riesgo, como una herramienta más de apoyo al clínico a la hora de la toma de decisiones (B2).



# Manejo del EHGNA y de los factores de riesgo cardiovascular asociados¿Qué dieta debemos seleccionar?



# ¿Puede la dieta mediterránea prevenir o mejorar la evolución de la EHNA?



- La **dieta mediterránea** es la dieta recomendada (B1).

El consumo de **aceite de oliva** puede estar indicado para los pacientes con EHNA cuando se utiliza como parte de una dieta mediterránea (B2) así como para la prevención primaria de la EHNA (C2).

Es aconsejable la abolición de todas las bebidas y alimentos industriales que contengan **fructosa** (B2).

# ¿Se debe recomendar el consumo de café en pacientes con EHGNA?

- Se recomienda el consumo habitual de café con cafeína en pacientes con EHGNA. El consumo del mismo ha sido asociado con la mejora histológica del daño hepático también por otras etiologías (A2).



# ¿Los suplementos de omega 3 mejoran la EHNA?

- Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 parecen mejorar la esteatosis hepática. No hay datos sobre la dosis óptima para recomendar el empleo de suplementos omega-3. Sin embargo, se considera recomendable la ingesta de alimentos ricos en omega-3 (B1).

¿Existe una **dosis-respuesta** entre la intensidad y pérdida de peso y la mejoría de las lesiones histológicas en pacientes con EHGNA?

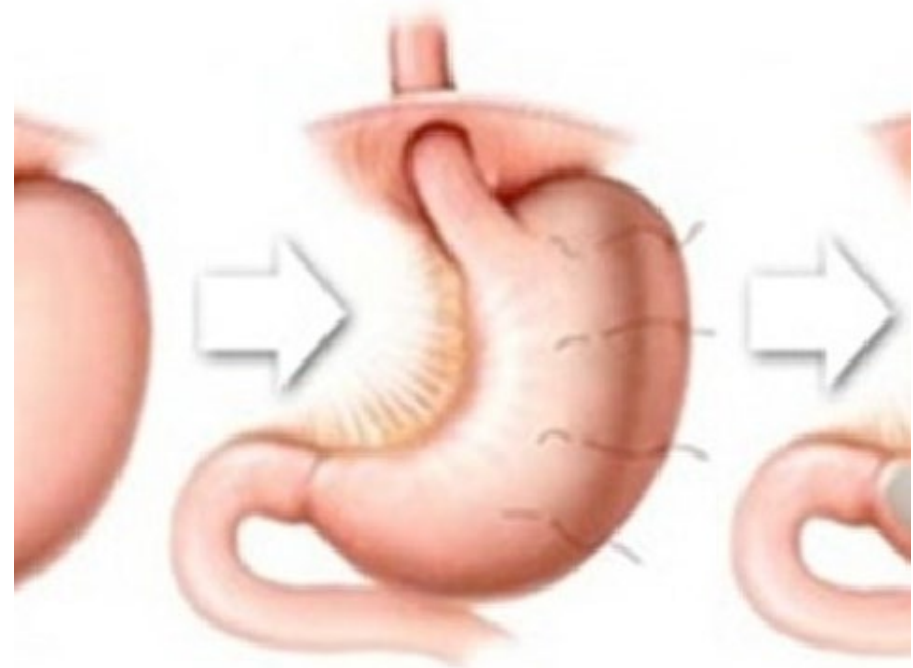
¿Cuál es el porcentaje de pérdida de peso que deberíamos recomendar?

- Las intervenciones en el estilo de vida o la cirugía bariátrica están orientadas a inducir pérdida de peso superior al 10%. Sin embargo, tasas entre el 7 y el 10% también producen beneficios a nivel hepático y sobre los factores de riesgo cardiometabólicos (A1).
- **5% mejora la esteatosis**
- **7% mejora la inflamación**
- **10% mejora la fibrosis**

# ¿Qué técnica de cirugía bariátrica es más efectiva en inducir pérdida de peso sostenida y por lo tanto tasas más altas de mejoría histológica?

La cirugía bariátrica es un proceder seguro y eficaz para tratar pacientes con obesidad mórbida y EHGNA (A1).

En presencia de CIRROSIS, la gravedad valorada por el estadio de Child-Pugh y/o MELD score deben condicionar la decisión del tratamiento. Los pacientes con cirrosis **descompensada** no deberían someterse a cirugía bariátrica (B1).



# ¿Tienen los pacientes con EHGNA un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular?

- Se debe evaluar el riesgo cardiovascular en todos los enfermos con EHGNA siguiendo las guías europeas (A1).





# EVALUACION PREETH



# ¿En qué pacientes está indicado el tratamiento farmacológico?

- El tratamiento con fármacos debe restringirse a los pacientes con **esteatohepatitis** y **fibrosis significativa** (B1). **F SIGNIFICATIVA  $\geq 2$  F AVANZADA  $\geq 3$**

Se debe indicar tratamiento farmacológico en pacientes que no consiguen resolución de la esteatohepatitis después de una intervención con dieta y ejercicio físico durante **un año** (B1).

¿La **supervivencia postrasplante** es diferente entre los pacientes que se trasplantan por EHNA y los que se trasplantan por otras indicaciones?

- La supervivencia post-TH es similar en pacientes con EHGNA y por otras indicaciones, pero es **más frecuente la mortalidad de causa CV y por sepsis (B1)**.

# ¿Deben aplicarse protocolos de **inmunosupresión** específicos para pacientes trasplantados por EHNA?

- Los protocolos de inmunosupresión **libres de esteroides** y con minimización del **inhibidor de calcineurina** (apoyándose en terapias de inducción y/o micofenolato) **podrían ser beneficiosos** en pacientes con EHNA sometidos a TH (B1).

La utilización de inhibidores de **mTOR no** es de primera elección en pacientes con EHNA debido a su efecto negativo sobre el **perfil lipídico**. No obstante, podrán administrarse cuando el beneficio clínico esperado sea significativo (B2).



Buena suerte