

CURSO DE HEPATOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA.

BASES REGULADORAS
DE AYUDAS
DESTINADAS
A LA EJECUCION
DE PROYECTOS Y
ACTIVIDADES DE
EDUCACIÓN MÉDICA.

CONVOCATORIA 2016
Periodo de Solicitudes: Del 1 al 30 de Noviembre

Estas bases se encuentran disponibles en:
www.gilead-info-online.com



Diagnóstico, estadificación y manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en atención primaria.

Pamela Estévez Boullosa
14/12/2017

DEFINICIÓN

NAFLD:

≥ 5% esteatosis hepática en biopsia
hepática

o

≥ 15% infiltración grasa hepática en RM

DEFINICIÓN

Table 2. Common Causes of Secondary Hepatic Steatosis

- Macrovesicular steatosis

- Excessive alcohol consumption
- Hepatitis C (genotype 3)
- Wilson's disease
- Lipodystrophy
- Starvation
- Parenteral nutrition
- Abetalipoproteinemia
- Medications (e.g., amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids)

- Microvesicular steatosis

- Reye's syndrome
 - Medications (valproate, anti-retroviral medicines)
 - Acute fatty liver of pregnancy
 - HELLP syndrome
 - Inborn errors of metabolism (e.g., LCAT deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman disease)
-

DEFINICIÓN

NAFLD:

- **ES/NAFL** (hígado graso no alcohólico O esteatosis simple)
- **NASH** (esteatohepatitis no alcohólica)
esteatosis + daño hepático (balonización) + inflamación

EPIDEMIOLOGÍA

- Distribución Mundial
- Enfermedad hepática más común en países occidentales

2ª causa de trasplante hepático

- Prevalencia en aumento:
 - US: NAFLD (10-46%) y NASH (3-5%)
 - España: NAFLD (26%) y NASH (2-3%)

- Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Sep;24(9):1007-11.

- Libro blanco de la Hepatología en España, AEEH, 2015

- Wong et al, Gastroenterology 2015

EPIDEMIOLOGÍA

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL?

✓ En conclusión, la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico 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 adultos.

✓ Se estima que aproximadamente un 25-30% de estos pacientes evolucionaran a esteatohepatitis no alcohólica, representando una prevalencia estimada de aproximadamente el 5%.

FACTORES DE RIESGO

- Genero masculino
- Edad (>45)
- Obesidad
- DM-2
- Dislipemia
- Sd metabólico
- Raza: hispanos > caucásicos > afroamericanos = asiáticos
- Otros: sd ovario poliquístico, hipotiroidismo, SAOS, hipopituitarismo, hipogonadismo, resección pancreato-duodenal

- Libro Blanco de la Hepatología en España AEEH, 2015

- The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012

FACTORES DE RIESGO

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA EN POBLACIÓN CON FACTORES DE RIESGO?

✓ En conclusión, la prevalencia de NAFLD y esteatohepatitis es significativamente superior en los pacientes con síndrome metabólico y particularmente en aquellos con obesidad y/o diabetes, en comparación con la población general.

¿ESTÁ AUMENTANDO LA PREVALENCIA ACTUALMENTE?

✓ En conclusión, la prevalencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico 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 actual de esta entidad en nuestra área todavía son limitados.

SCREENING NAFLD

- **NO** recomendado de manera rutinaria en grupos de alto riesgo
- **Alta sospecha de NASH o fibrosis avanzada en DM-2**
- **NO** recomendado de manera rutinaria a familiares

SCREENING

¿A QUIEN SE DEBE REALIZAR SCREENING PARA EHGNA?

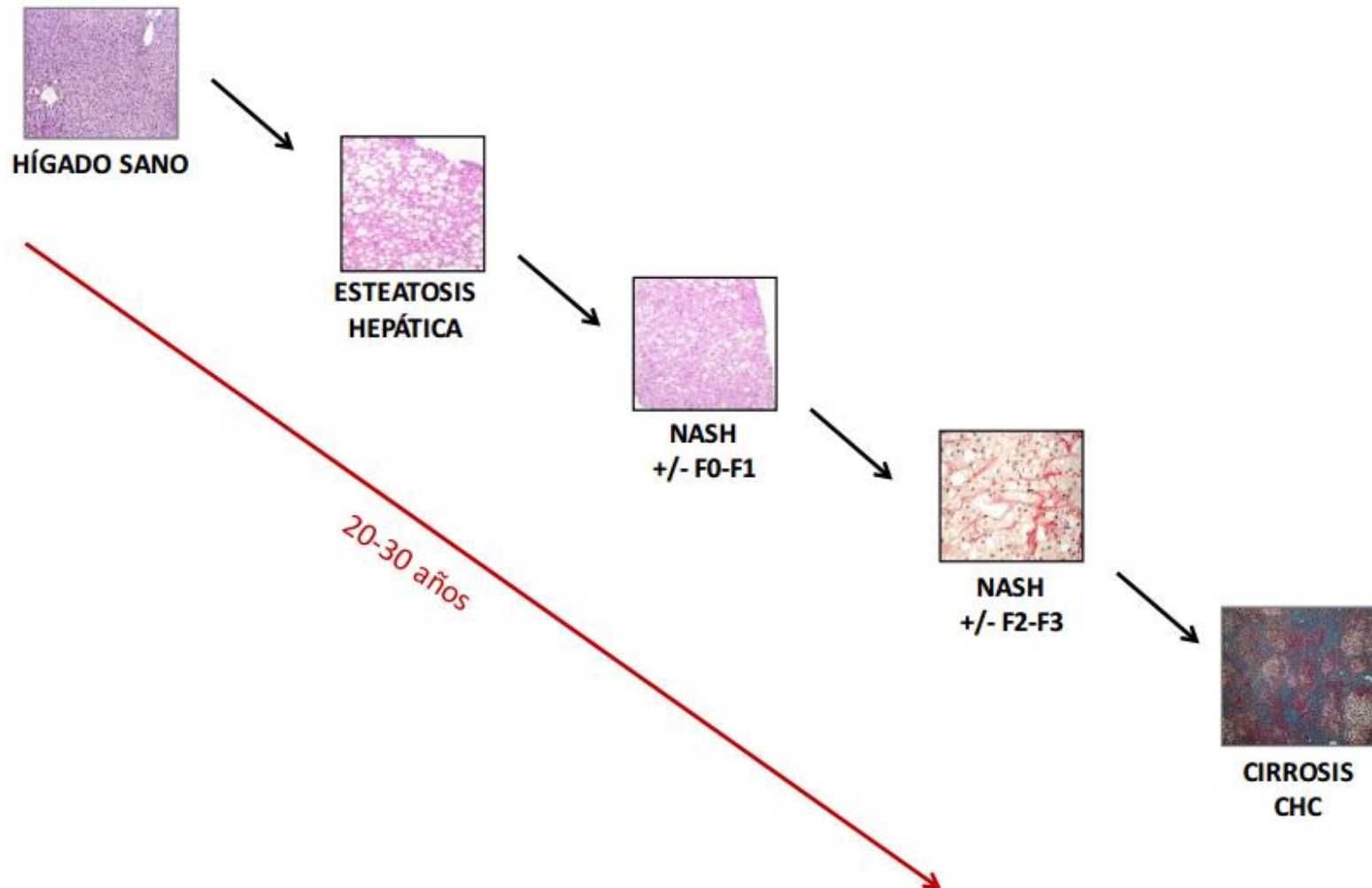
En conclusión, las guías actuales indican que el screening de EHGNA se debe realizar en población de riesgo:

*1/ Screening a todos los pacientes con obesidad o síndrome metabólico (estudio de las enzimas hepáticas y/o ecografía) (**Grado evidencia – A**).*

En aquellos pacientes con mayor riesgo (edad >50 años, diabetes tipo 2, síndrome metabólico), se recomienda descartar enfermedad hepática avanzada (NASH con fibrosis).

*2/ Screening en todos aquellos pacientes que presenten elevación persistente de las enzimas hepáticas sin una causa clara, ya que el NAFLD es la principal causa de elevación inexplicada de las enzimas hepáticas (**Grado evidencia – A**).*

HISTORIA NATURAL



- AEEH Conferencia de Consenso Esteatohepatitis no alcohólica y hepatopatía alcohólica Sevilla, mayo 2016.

HISTORIA NATURAL

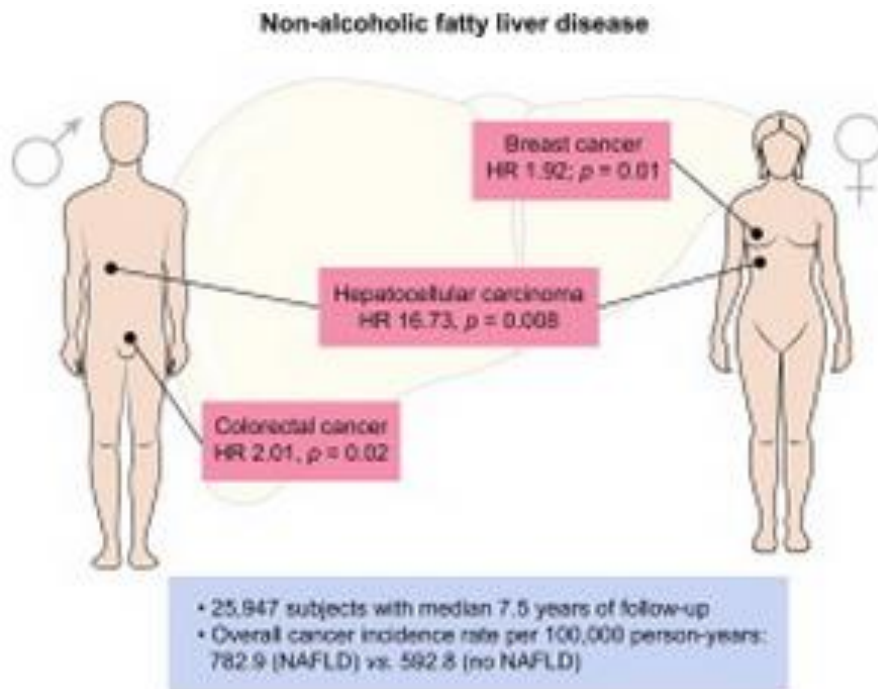
- Mayor morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular
- Mayor incidencia de enfermedad renal crónica
- Evaluación y tratamiento de las potenciales enfermedades extrahepáticas asociadas: DM; ECV y ERC
- El cribado de ECV es obligado y coste-efectivo en los pacientes con NAFLD con diabetes asociada o fibrosis avanzada

Cribado ECV:

- ECG
- Creatinina+eGFR
- Ecocardiograma
- Ecografía TSA

HISTORIA NATURAL

- Incremento de incidencia y mortalidad por cáncer



- NAFLD was associated with HCC development.
- NAFLD was associated with colorectal cancer development in males.
- NAFLD was associated with breast cancer development in females.
- High NFS and high FIB-4 score were associated with developing all cancers and HCC.

DIAGNÓSTICO

- ANALITICA: GOT, GPT, ferritina, autoAC
- RADIOLOGIA: ecografía, TC, RM
- **BIOPSIA HEPATICA**

¿Cuándo realizar biopsia hepática?

Diagnóstico incierto/dudoso

Descartar enfermedades hepáticas concomitantes

En pacientes con NAFLD con riesgo de NASH y fibrosis avanzada

EVALUACIÓN NO INVASIVA: FIBROSIS

- NAFLD Fibrosis

- FIB4 score: <http://www.fib4score.com/>

- Elastogra

NAFLD fibrosis score Online calculator

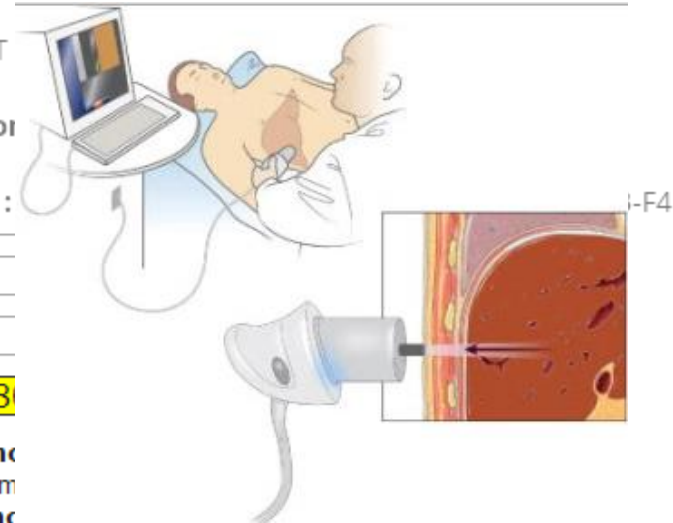
Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age :	Age (Years)
AST :	AST
ALT :	ALT
Platelet Count :	Platelets

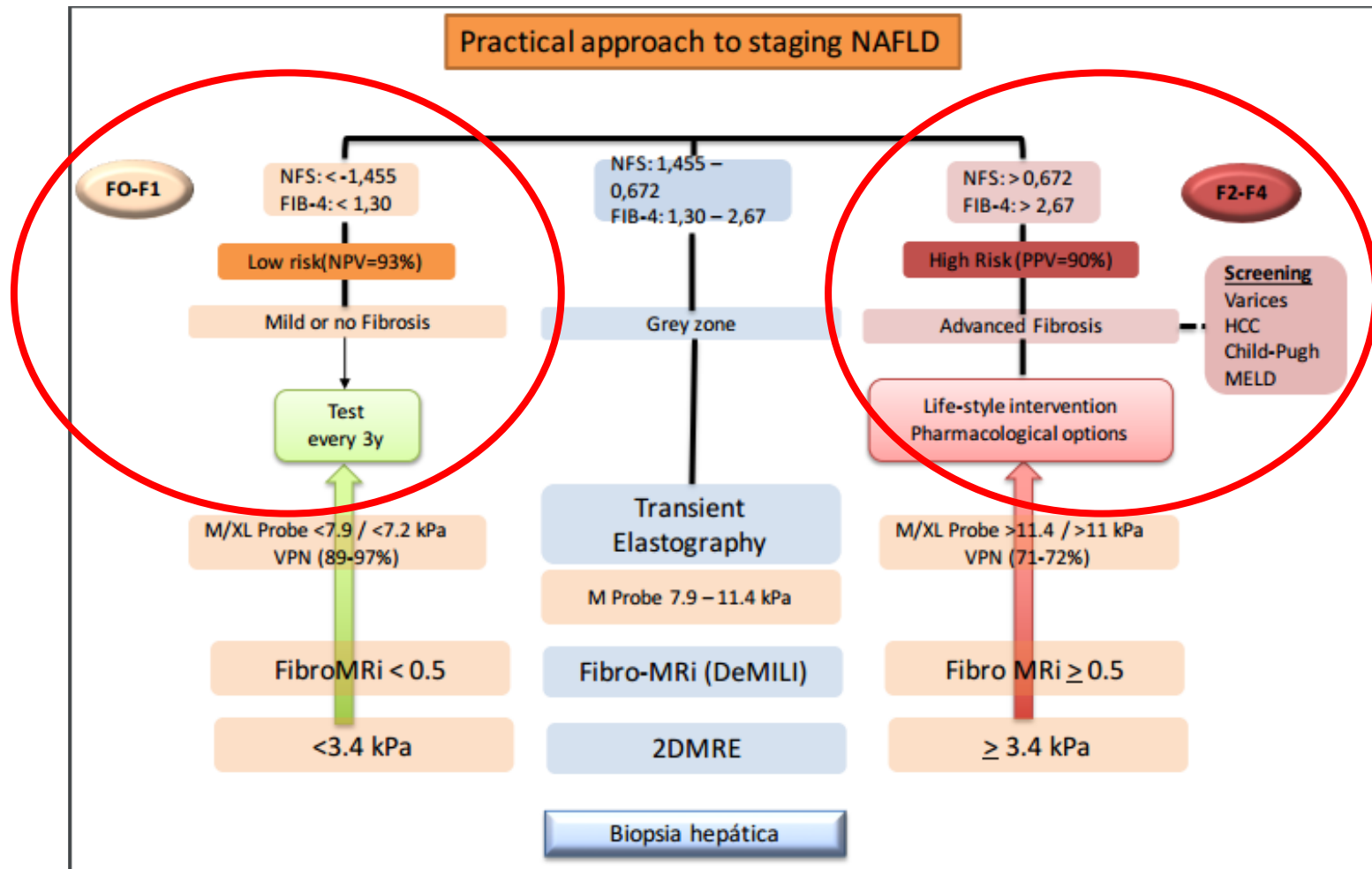
Formula :
(Age x AST
Explanation
For NASH :
g/l) 138
(g/l) 4
score 1.8

< -1.455: predictor of **absent**
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminant
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (≥ F2 fibrosis)

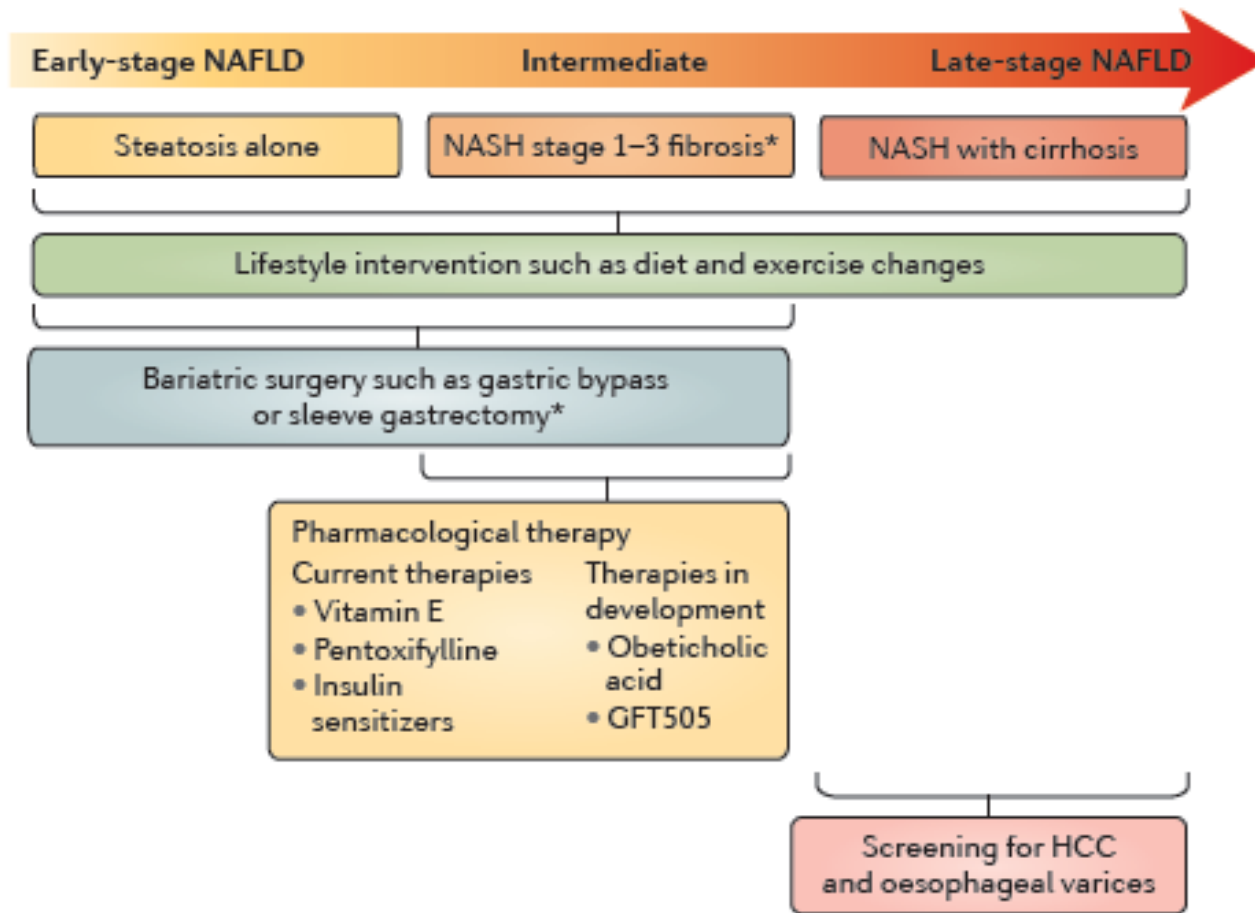
BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose



APROXIMACION AL DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE NAFLD EN PRACTICA CLÍNICA



TRATAMIENTO

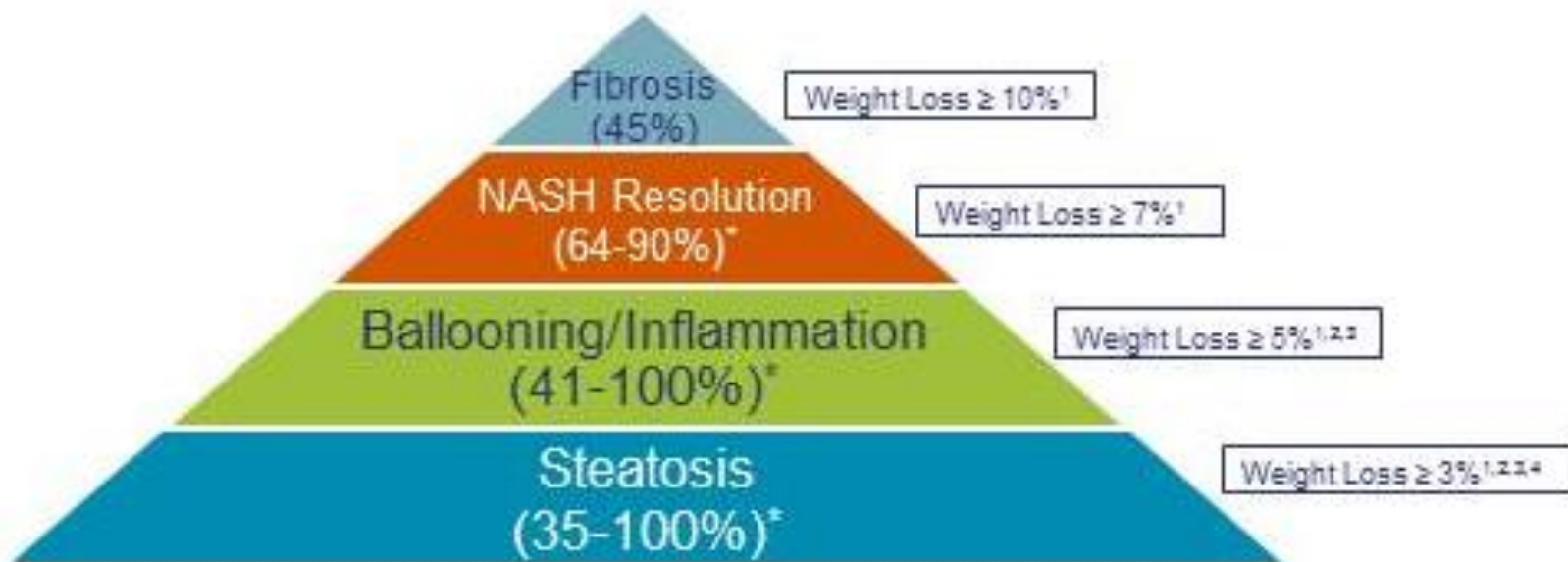


RECOMENDACIONES ESTILO DE VIDA

Table 1 | Lifestyle recommendations for the successful management of NAFLD

Lifestyle recommendations	Specifically incorporate	Specifically avoid
General		
• Weight loss ≥ 5–10% of initial body weight • Identify psychological barriers to lifestyle change • Identify physical barriers to lifestyle change • Get sufficient sleep • Maintain weight loss	• Water and zero calorie beverages in place of sugary beverages • More active lifestyle • Portion control • Limit alcohol • Coffee* • Use stairs when possible • Wear pedometer	• Late-night eating • Sugary beverages and deserts
Diet		
Restriction of calorie intake by 500–1000 kcal daily	Count calories daily: ~1200–1500 kcal daily for individuals <115kg ~1500–1800 kcal daily for individuals >115kg	• High-calorie foods • High-sugar beverages
Low carbohydrate diet (<40–45%)	• Vegetables (3–5 servings daily) • Fruits (2–4 servings daily)	Simple carbohydrates and high-fructose corn syrup
Replace calories with PUFA, MUFA	• Extra virgin olive oil (60 ml daily) • Nuts, avocado, olives • Oily fish (salmon, tuna, mackerel, sardines)	Herbal supplements and nonprescribed vitamins
Avoid trans fats, limit saturated fats (7–10%)	Olive oil, olives	Fast food, fried foods
Exercise		
Increase physical activity as tolerated based on medical conditions	• Cardiovascular training 5 times per week • Resistance training ≥ 2 times per week • 150–300 min weekly at moderate intensity or 75–150 min weekly at vigorous intensity	Sedentary lifestyle

PIRÁMIDE DE PÉRDIDA DE PESO



1. Vilar-Gomez. *Gastroenterology* 2015; 2. Promrat. *Hepatology* 2010; 3. Harrison. *Hepatology* 2009; 4. Wong. *J Hepatol* 2013

*Depending on degree of weight loss

DIETA

1¿Qué dieta debemos seleccionar?

No hay datos consistentes que demuestren las ventajas entre distintos tipos de dietas **hipocalóricas** (ej. bajas en hidratos de carbono vs. grasas) y la mejoría de las lesiones histológicas del EHNA.

La elección de la dieta debe ser **personalizada** y estar basada en las comorbilidades y las preferencias del paciente. **(B; 2)**

Las dietas **muy bajas en calorías**, entre 500 y 800 calorías al día consiguen disminuir la grasa hepática pero sólo a corto plazo ya que son difíciles de mantener en el tiempo **(C; 2)**

DIETA

2¿Los suplementos de omega 3 mejoran la EHNA?

Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 parecen mejorar la **esteatosis** así como los niveles de **transaminasas**.

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. **(B; 1)**

DIETA

3¿La dieta mediterránea puede prevenir o mejorar la evolución de la EHNA?

La dieta mediterránea mejora la **sensibilidad a la insulina** y ha demostrado que puede conseguir una **reducción significativa de la esteatosis hepática**.

Se hipotetiza que este beneficio es debido, en parte, al contenido en **aceite de oliva**, por lo que su consumo puede ser **recomendado** para los pacientes con EHNA cuando se utiliza como parte de una dieta baja en grasa con patrón mediterráneo **(B; 2)** así como para la **prevención primaria** de la EHNA **(C; 2)**

DIETA

4¿Se debe recomendar el consumo de café en pacientes con EHNA?

Teniendo en cuenta los efectos beneficiosos del consumo regular de café, se recomienda fomentar su **consumo habitual** en pacientes con EHNA.

Los efectos del café en la etiología de la enfermedad hepática son multifactoriales, y a pesar de que se precisan más estudios que evalúen el efecto de la ingesta de **café filtrado sin azúcar**, éste puede ser un **complemento razonable** a la dieta y ejercicio en pacientes con EHNA **(B: 1)**.

El consumo de café se ha asociado con la mejora histológica del daño hepático por **otras etiologías (A: 2)**

DIETA

- 5¿Es recomendable reducir la ingesta de fructosa en los regímenes dietéticos para la EHNA?

Si, es aconsejable la abolición de todas las **bebidas** y alimentos industriales que contengan fructosa. En general se recomienda un consumo de fructosa < 5% de la calorías totales de la dieta diaria. (B; 2)

Evitar alimentos procesados y **bebidas azucaradas** ricas en fructosa (B;2)

DIETA

6¿Es aceptable un consumo moderado de alcohol?

Hay datos contradictorios y no hay estudios concluyentes.

A la espera de dichos estudios, en paciente con **EHNA** es recomendable la abstinencia absoluta de bebidas alcohólicas **(B;1)**

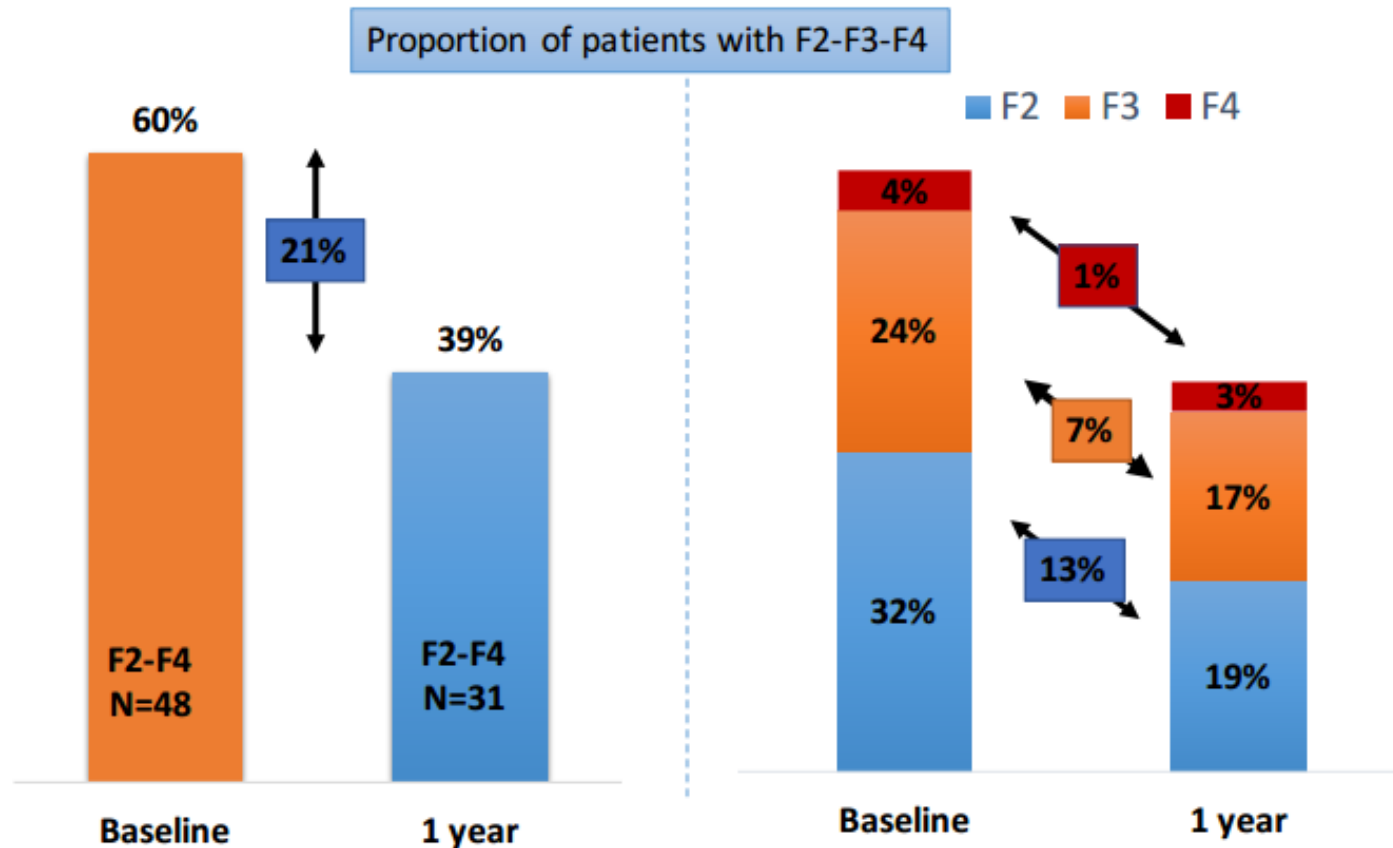
Ocasionalmente, se puede permitir un **consumo moderado** (< 30 g al día en hombre y <20 g al día en mujeres), en especial de **vino tinto (B;1)**

CIRUGÍA BARIÁTRICA

Effects of Bariatric surgery on fibrosis regression at 1 year. Analysis by Kleiner score

Lille Bariatric Cohort: BMI >40 or BMI >35 with at least one comorbidity factor for at least 5 years and resistance to medical treatment

Surgical procedures: Biliointestinal bypass, gastric band and gastric bypass



TRATAMIENTO

Indicación de tratamiento farmacológico:

- El tratamiento con fármacos debe restringirse a los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis (B1).
- Se debe indicar en pacientes que no consiguen resolución de la esteatohepatitis después de una intervención con dieta y ejercicio físico durante un año (B1).
- Pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad como diabéticos, pacientes con síndrome metabólico, ALT persistentemente elevada, datos de actividad inflamatoria hepática, podrían ser candidatos a tratamiento farmacológico (B1).

TRATAMIENTO

- Metformina: NO recomendada NASH
- Pioglitazona: NASH (biopsia hepática)
 - con/sin DM
- Vitamina E: NASH (biopsia hepática)
 - no DM ni cirrosis
- Omega-3: NO NASH
- AUDC: NO NASH
- Estatinas: NO NASH

TRATAMIENTO en INVESTIGACION

- Pentoxifilina
- Acido Obeticólico
- Liraglutide: agonista GLP-1
- Elafibranor (GFT-505): PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)
- Losartan

MUCHAS GRACIAS

CONTENIDO FRUCTOSA ALIMENTOS

Alimento	g/100g				
manzana	5,74	manzana seca	30,8	brotes de soja	0,41
avocado	0,2	higo seco	24,8	lombarda	1,28
plátano	3,4	ciruela seca	11,7	coliflor	0,9
pera	6,73	plátano seco	11,2		
zarzamora	3,11	melocotón seco	7,5	espinaca	0,13
fresa	2,3	albaricoque seco	5,1	setas	0,26
pomelo	2,1			tomates	1,36
guayaba	2,75	brécol	1,1	rábano	1,51
escaramujo	1,3	champiñones	0,22	calabacín	1,1
melón	6,14	repollo chino	0,51	cebolla	1,34
cerezas	4,6	canónigo	0,23	mermelada de cereza	21,68
kiwi	3,2	hinojo	1,06	mermelada de moras	20,1
lichi	1,3	pepino	0,87	mermelada de arándanos	19,9
mandarina	2,6	zanahoria	1,31	mermelada de fresa	18,66
mango	1,79	patata	0,17	jalea de frambuesa	18,2
nectarina	2,9	garbanzo	0,09	jalea de grosella	14,1
naranja	0,33	lechuga	0,53	mermelada de naranja	15,35
papaya	1,23	calabaza	1,32	mermelada de albaricoque	13,46
melocotón	4,29	maíz	0,09	mermelada de escaramujo	8,9
membrillo	4,28	pimiento verde	1,25	mermelada de manzana	2,11
guinda	3,33	rabanito	0,72		
grosella espinosa	7,4	rábano	0,6		
uvas	3,92	col de Bruselas	0,79	Productos para diabéticos	
sandía	1,35	remolacha	0,25	chocolate para diabéticos	54,9
limón	2	chucrut	0,2	mermelada para diabéticos	18,4
		espárrago	0,1	cucuruchos de helado para diabéticos	11,4
		espárrago enlatado	0,57		

HISTORIA NATURAL

- La historia natural de NAFLD sin NASH en general es parecida a la población general, mientras que NAFLD con NASH evoluciona a fibrosis avanzada, cirrosis y HCC (**Grado de evidencia A**).
- La edad, el grado de fibrosis inicial y el sd metabólico, son factores de riesgo para la aparición y progresión del NASH. (**Grado de evidencia A**).
- Ciertos factores genéticos (PNPLA3) influyen en la progresión de fibrosis en NASH. (**Grado de evidencia A**)

DIAGNÓSTICO

- ANALITICA: GOT, GPT, ferritina, autoAC
- RADIOLOGIA: ecografía, TC, RM
- BIOPSIA HEPATICA

Índice actividad		Índice fibrosis	
NAFLD activity score (NAS)		¿Cuándo realizar biopsia hepática?	
Dx histológico	Puntos	Tipo de fibrosis	Puntos
Esteatosis	0-3	Ninguna	0
Inflamación	0-3	Leve	1A
Balanceado	0-3	Moderada	1B
Puntuación máxima	8	Portal / periportal	2
		Periportal + pericentral	3
		Puentes	3
		Cirrosis	4

APROXIMACION AL DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE NAFLD EN PRACTICA CLÍNICA

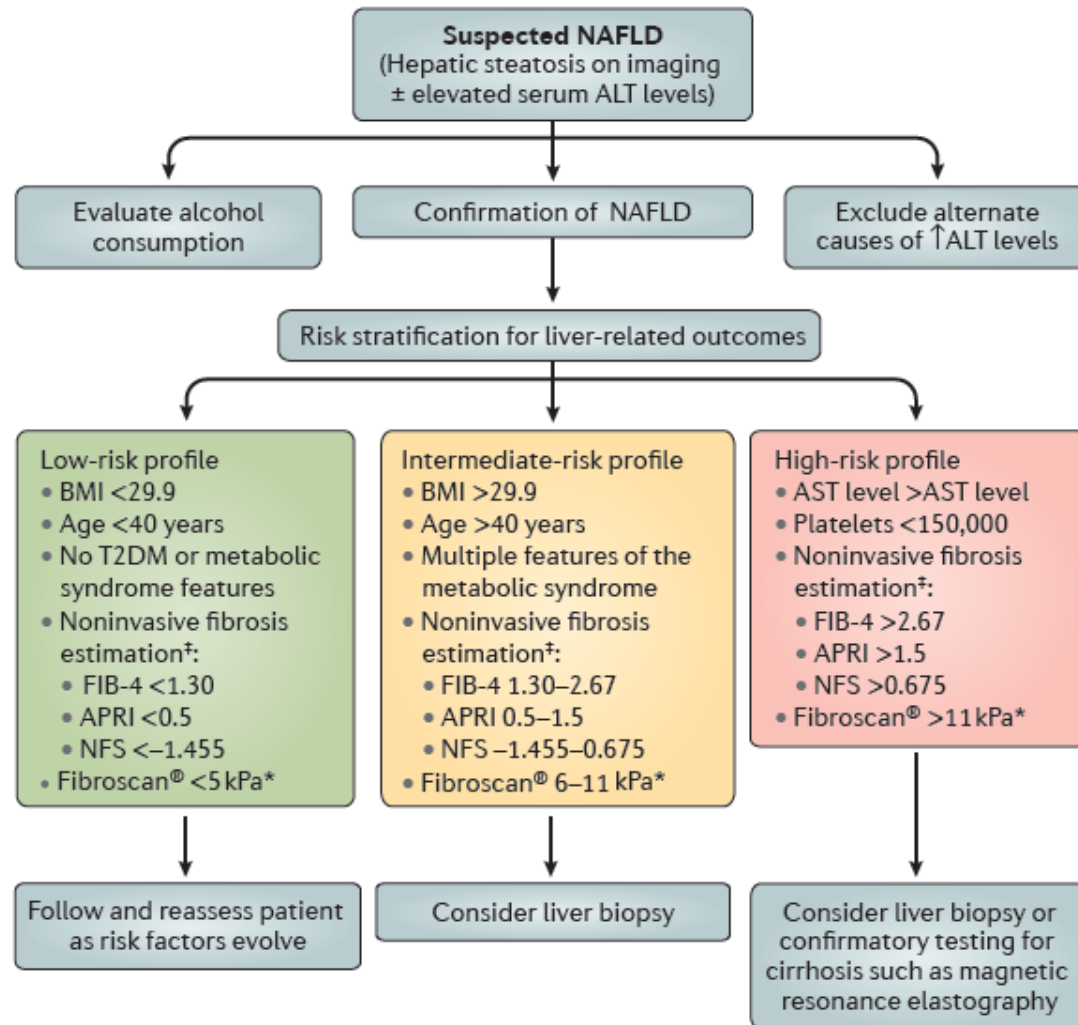


Figure 1 | Proposed risk stratification for patients with NAFLD.

Management of NAFLD: a stage-based approach. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr;13(4):196-205.

RECOMENDACIONES GENERALES

TABLE 2. Recommended Management of Patients With NAFLD^a

1. Recommend lifestyle modification:
 - a. Weight loss of at least 5%-10% of the total body weight
 - b. Aerobic exercise 3-5 times/wk
 - c. Minimization of alcohol use (no more than 1 drink/d for women or 2 drinks/d for men)
2. Assess cardiovascular risks using lipid profile, fasting glucose and/or hemoglobin A_{1c} level, waist circumference, and BMI
3. Manage comorbidities, including diabetes, dyslipidemia, hypertension, and cardiovascular disease
4. Discontinue medications that may worsen steatosis, including corticosteroids, amiodarone, methotrexate, tamoxifen, estrogens, tetracyclines, and valproic acid