

Hígado graso no alcohólico

Fernando Cairo

Trasplante Hepático Hospital El Cruce

Trasplante Hepático Hospital Británico

¿Qué es la esteatosis hepática no alcohólica ?

Acumulación de lípidos, principalmente triglicéridos en los hepatocitos excediendo un 5% del peso del órgano. Se asemeja a la lesión por alcohol.

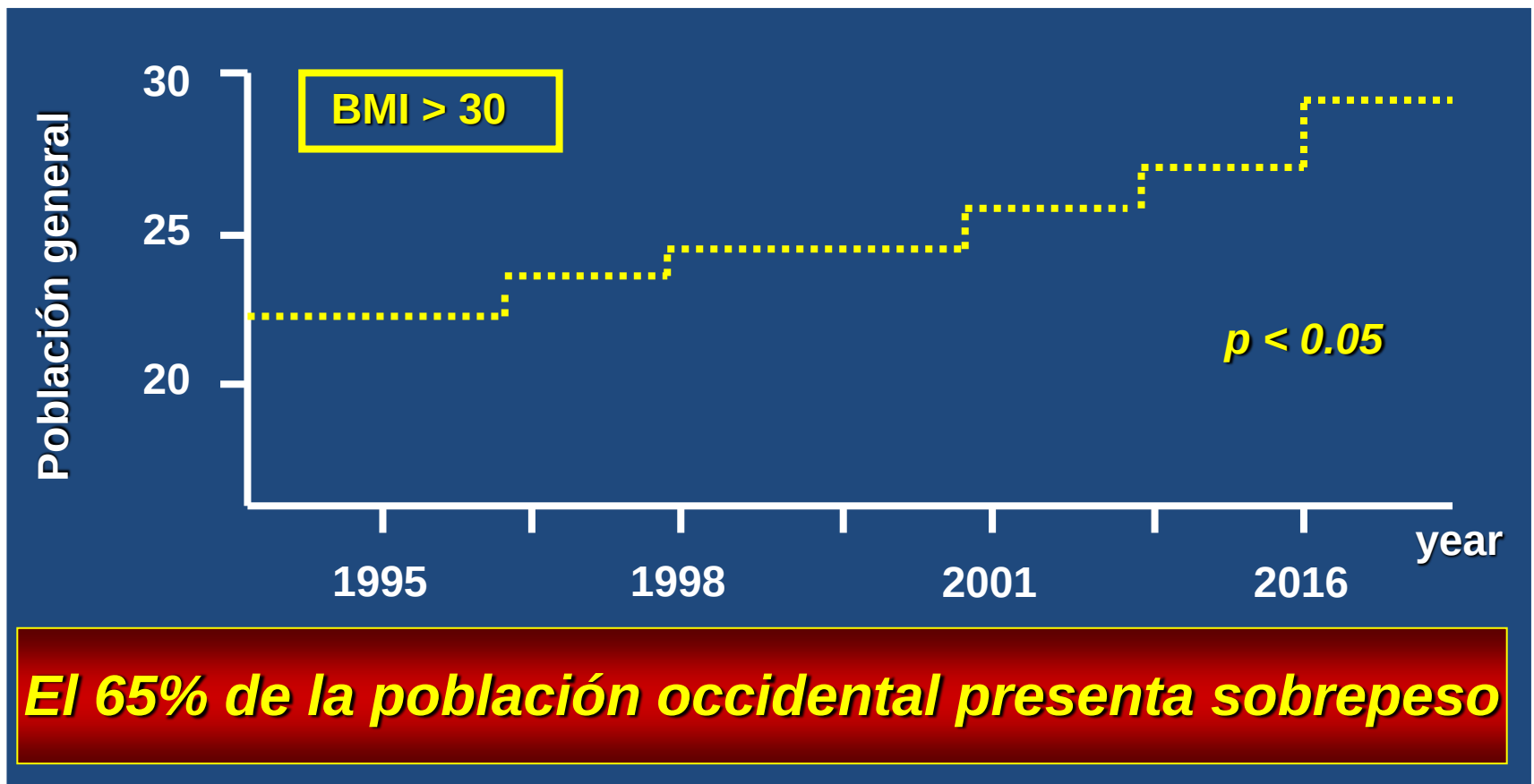
1980



“Lesiones de hepatopatía alcohólica en pacientes no bebedores”

Asociación sobrepeso e hígado graso no alcohólico

La pandemia que aún no tiene buenas perspectivas...



Prevalencia mundial

**25% NAFLD-
POBLACIÓN GENERAL**

**15% NAFLD-
POBLACIÓN
GENERAL**

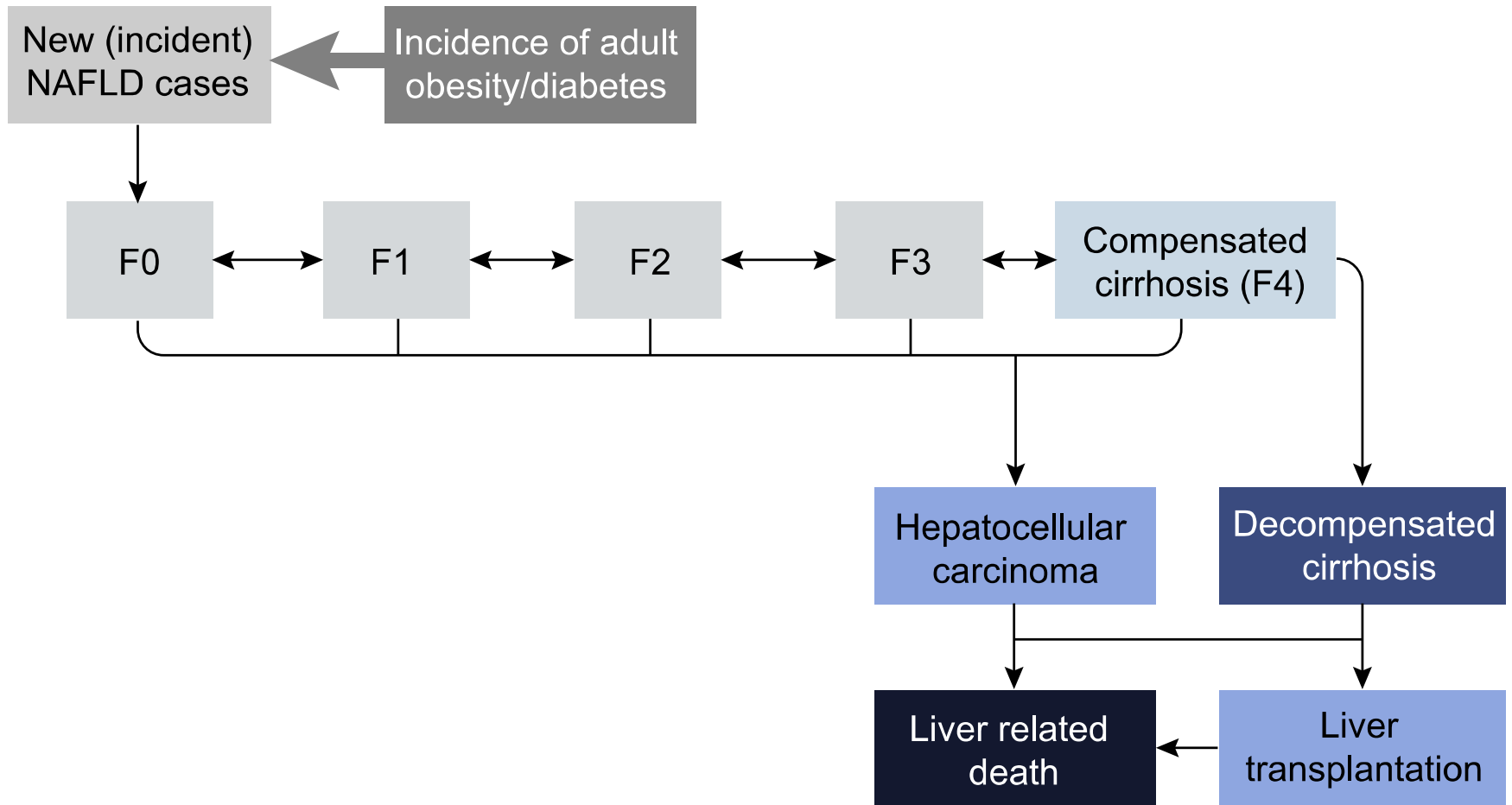
3% *NAASH*

Adams LA. Gastroenterology. 2005; 129:113-121

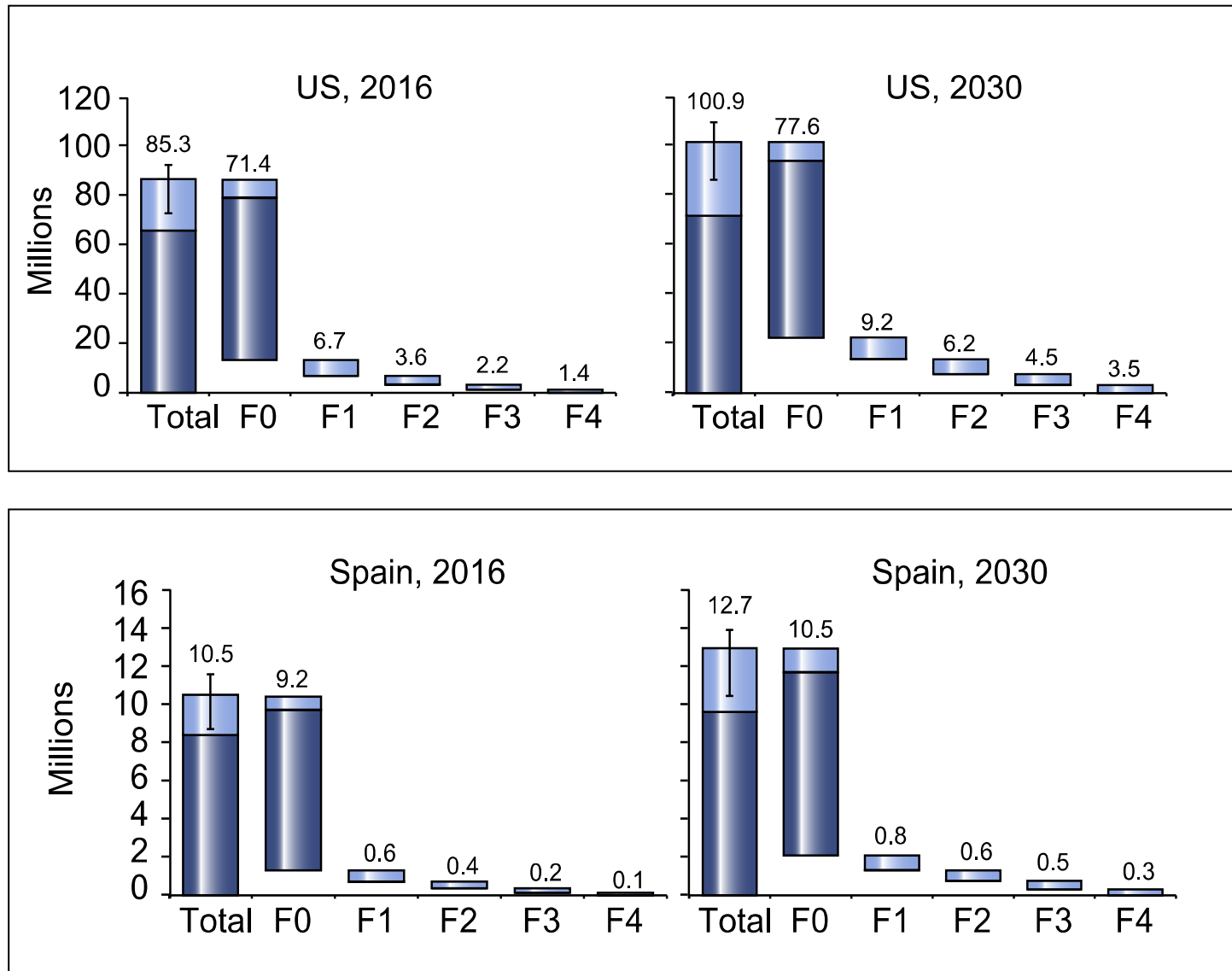
Eksted M. Hepatology. 2006;44:865-873

Riesgo de Desarrollar NASH

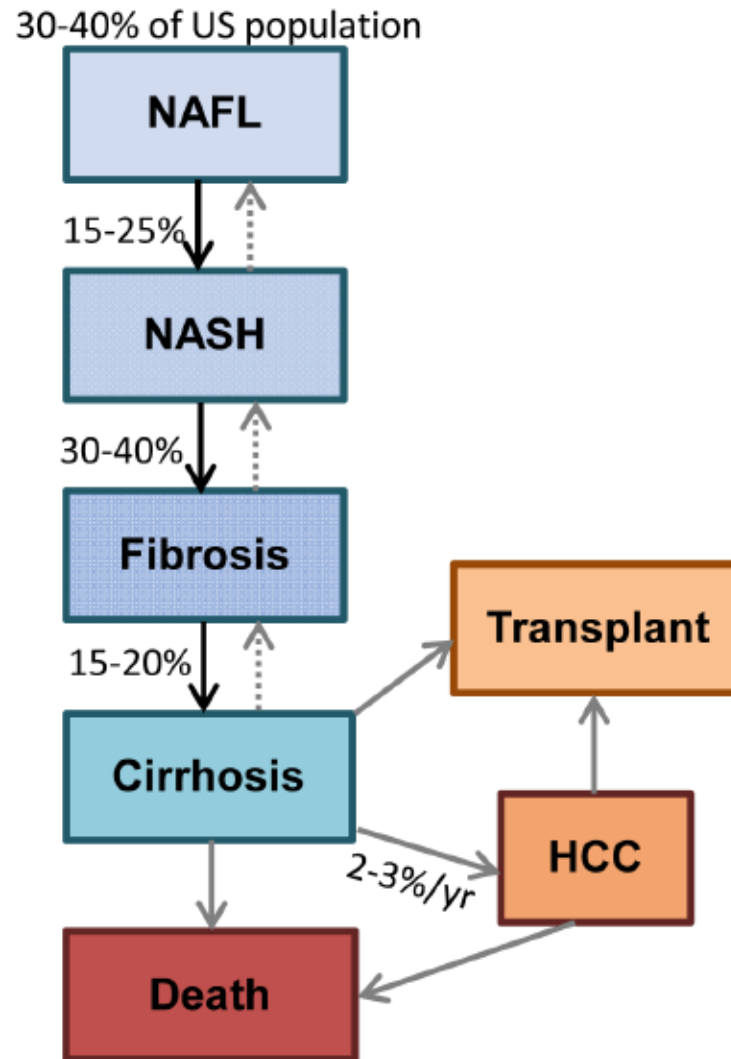
NAFLD disease progression model



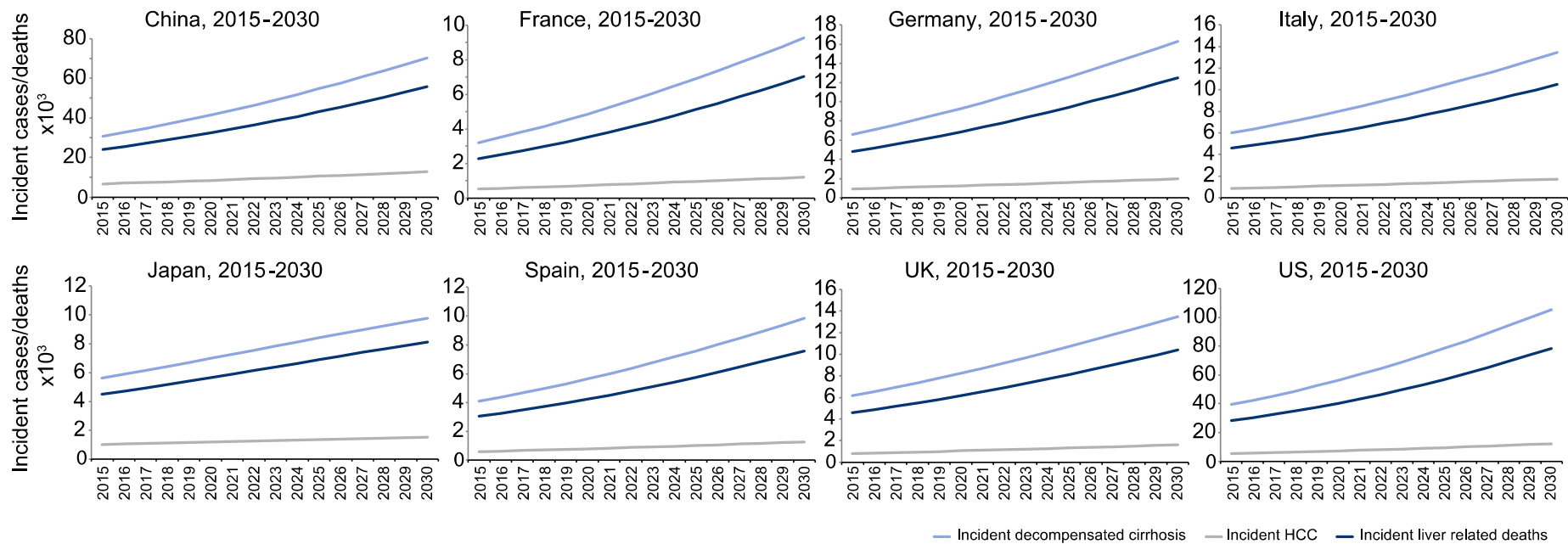
Riesgo de Progresion de NASH



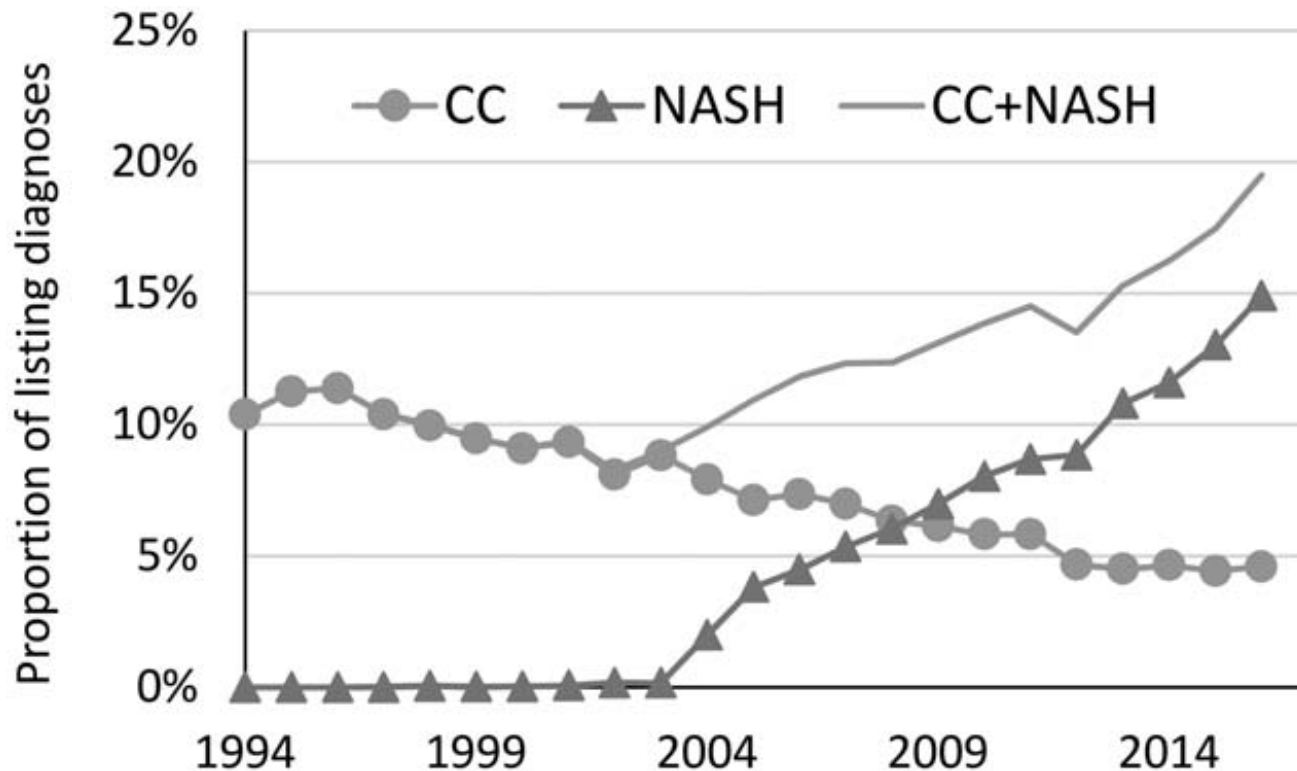
Riesgo de Progresion de NASH



Incidencia de Cirrosis, HCC y Muertes relacionadas a NASH



Prevalencia de NASH en Lista para Trasplante Hepático



Asociación con otras enfermedades metabólicas

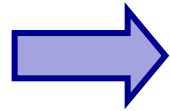
n=4376 con síndrome metabólico (NHANES III)

Componente del síndrome	Prevalencia
Obesidad central (CA)	84%
Triglicéridos >150 mg/dL	78%
HDL-Colesterol bajo	74%
Hipertensión arterial	74%
Hiperglucemia en ayunas	40%

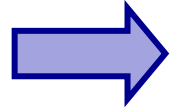
¿Cual es la realidad actual?

Población general

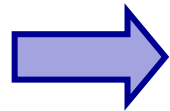
20% NAFLD
(3% NASH)



70-80%
Sobrepeso



50-60% HTA



50-60% DSL

90% Sme.
metabólico

Población obesa

70/ 80% NAFLD

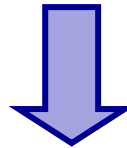
15% NASH

Hígado graso no alcohólico

Nuevas discusiones para un viejo concepto

Consumo de alcohol

¿El consumo de bajos niveles de alcohol disminuye el riesgo cardiovascular?



30 gr. de alcohol / hombres

10 gr. de alcohol / mujeres

Clasificación de la Esteatosis Hepática

© Alcohólica (ALD)

© No alcohólica

① Primarias: EHGNA (*HG - EH*)

② Secundarias:

- Drogas: esteroides, tamoxifeno, amiodarona, metotrexate

- Nutricional: Sme de intestino corto, nutrición parenteral

- Lipodistrofias y hipo- β lipoproteinemia

Hígado Graso



NASH



**NASH con
fibrosis**

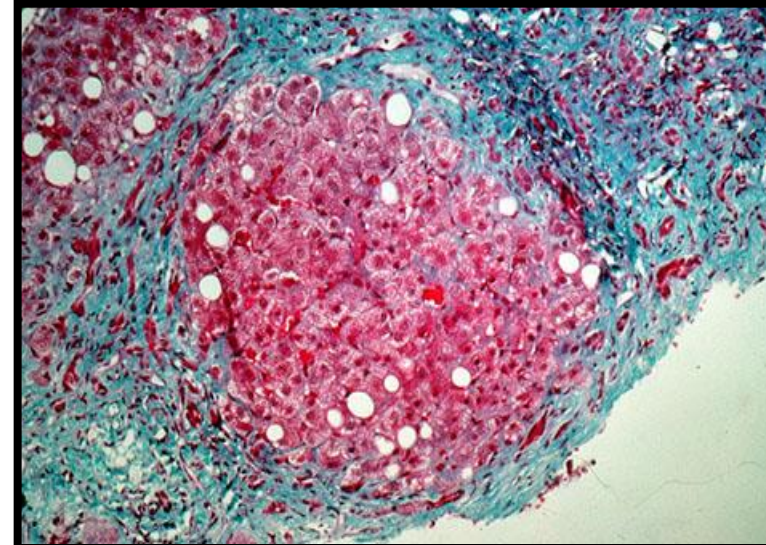
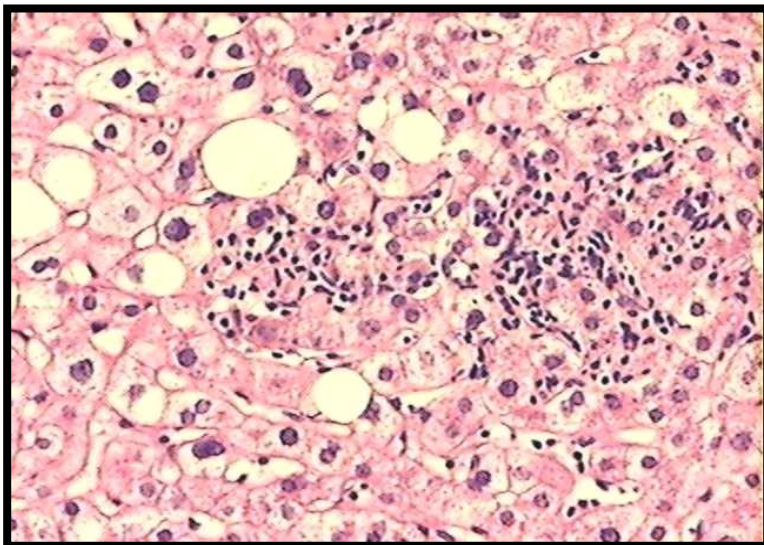
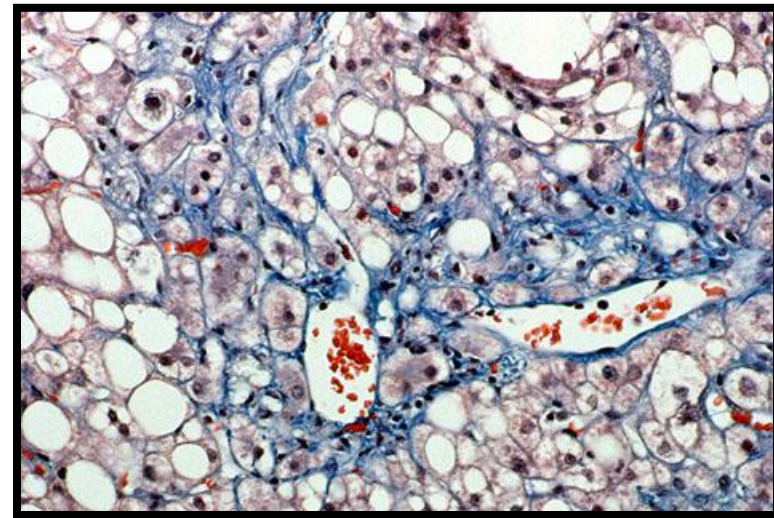
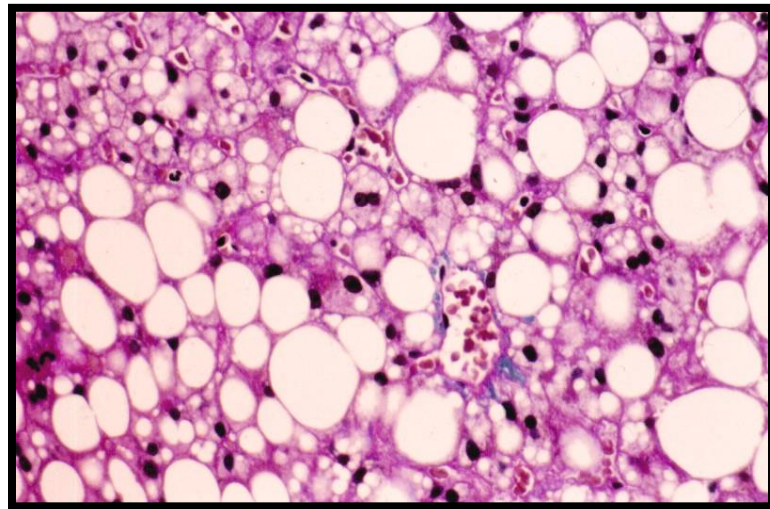


Cirrosis



Cirrosis

descompensada



Historia natural

① Esteatosis simple:

“Sin potencial de progresión”

Matteoni. Gastroenterology 1999

Tely. Hepatology 1995

② Esteato hepatitis:

*“Con potencial de progresión a fibrosis
avanzada (32-38%)”*

Ratziu. Hepatology 2002

Fassio. Hepatology 2004

Adams. J Hepatol 2005

Evolución de Acuerdo a los Hallazgos Histológicos de la Biopsia Inicial

Tipo	Histologia	Tasa de desarrollo de cirrosis
I	Esteatosis simple	-----
II	Esteatosis mas inflamación	-----
III	Esteatosis mas balonización	21%
IV	Esteatosis mas fibrosis y/o Mallory	28%

Ritmo de Progresión de la Fibrosis

Progresión anual ➡ 0.059 a 0.088 estadíos

43%



Powell et al

38%



Lee et al

32%

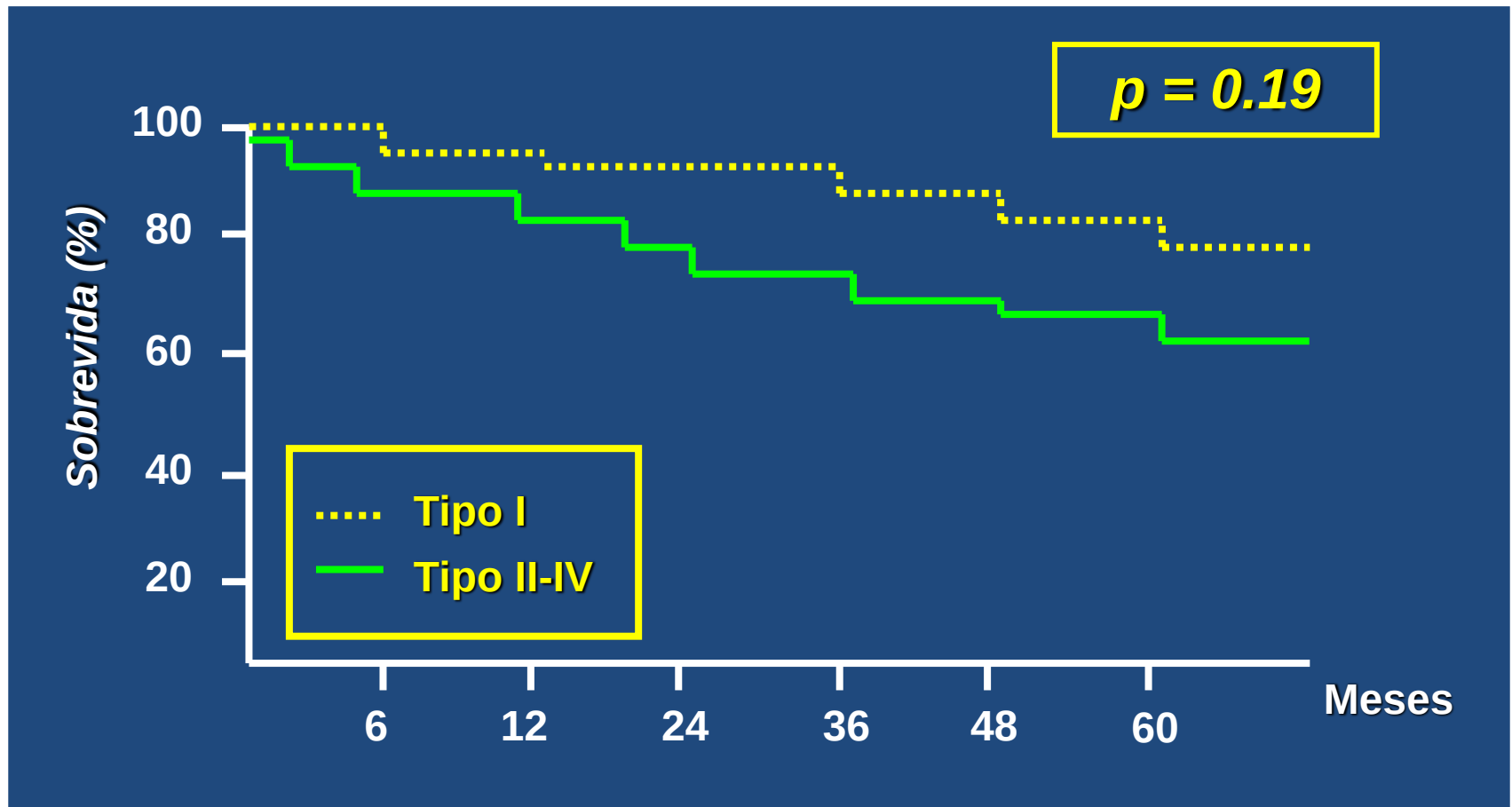


Fassio et al

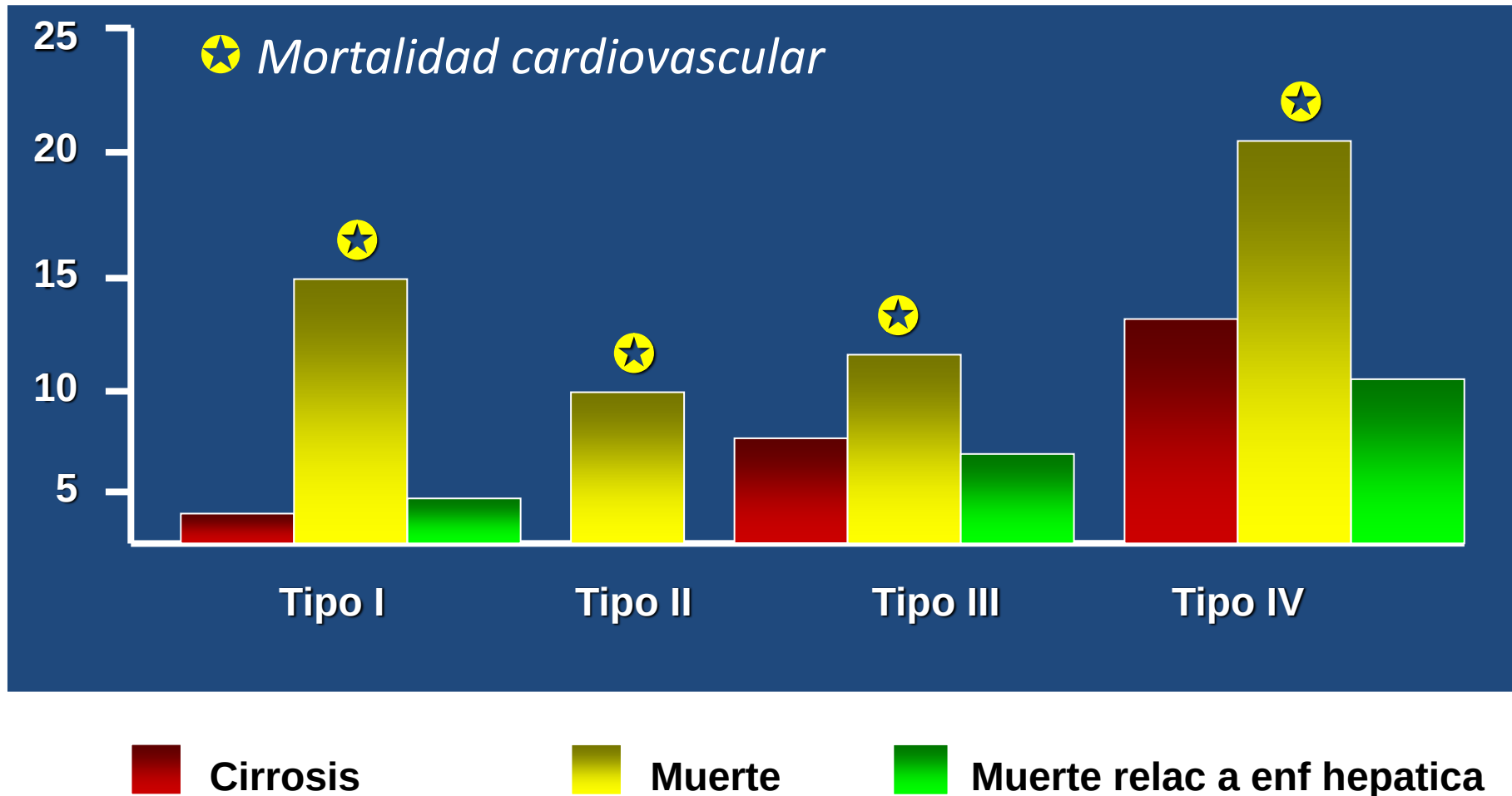
**Riesgo de Progresión de un estadio en
NAFLD 14 años, en NASH 7 años**

Spengler E. Mayo Clin Proc, 2015

Pronóstico de Acuerdo a los Hallazgos Histológicos de la Biopsia Inicial

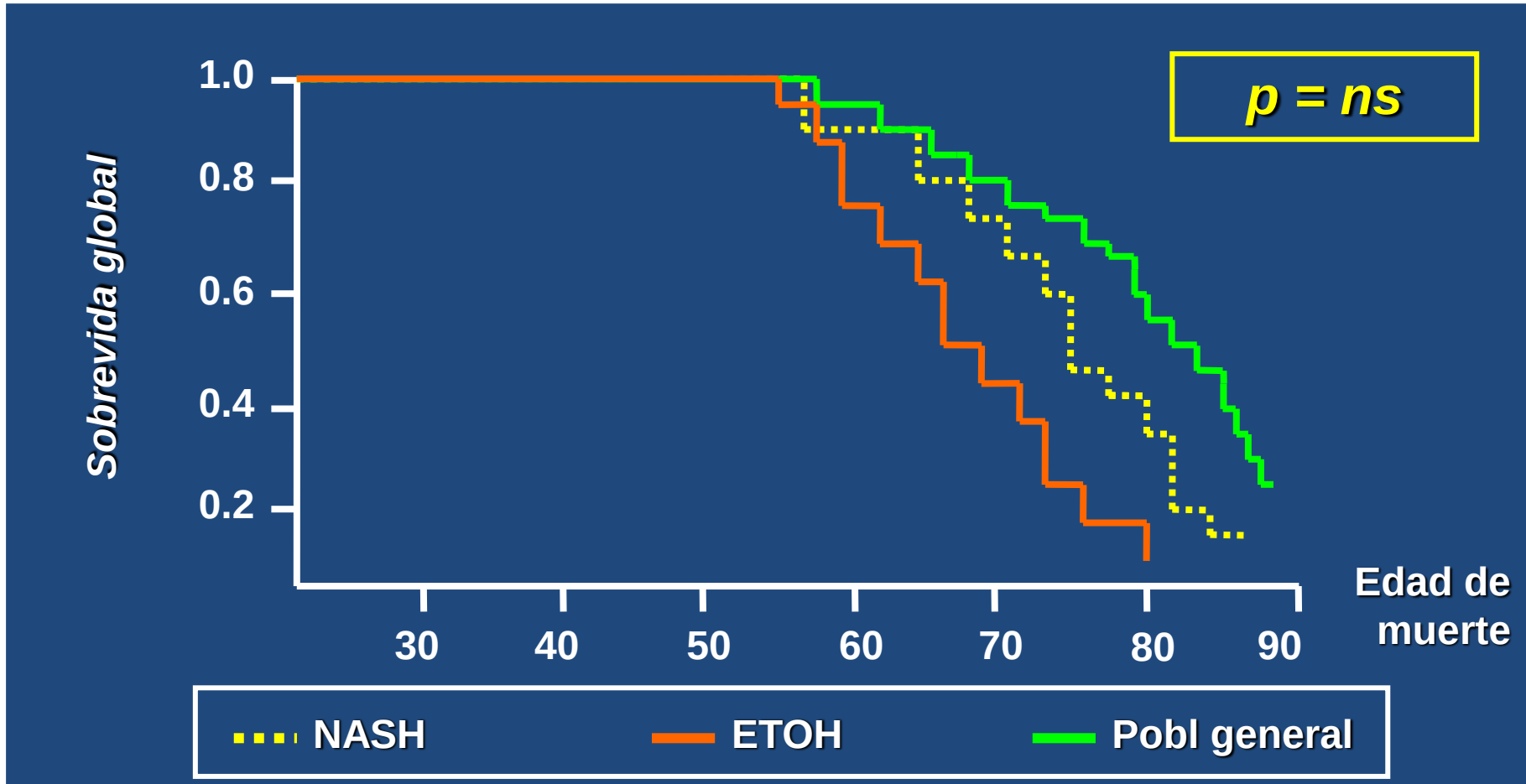


Pronóstico de Acuerdo a los Hallazgos Histológicos de la Biopsia Inicial



Historia natural

Sobrevida global comparando pacientes con EHGNA/ EA y población general



No solo el patrón histológico es predictor de progresión

● Edad

Tiempo de exposición a la noxa

● Obesidad ($p = 0.008$)

Dependiente de la distribución mas que la masa

Peroxidación

Insulino resistencia

Day CP. Gastroenterology 1998

Tominaga K. Dig Dis Sci 1995

Adams LA. J Hepatol 2005

No solo el patrón histológico es predictor de progresión

● Diabetes NIR ($p = 0.007$)

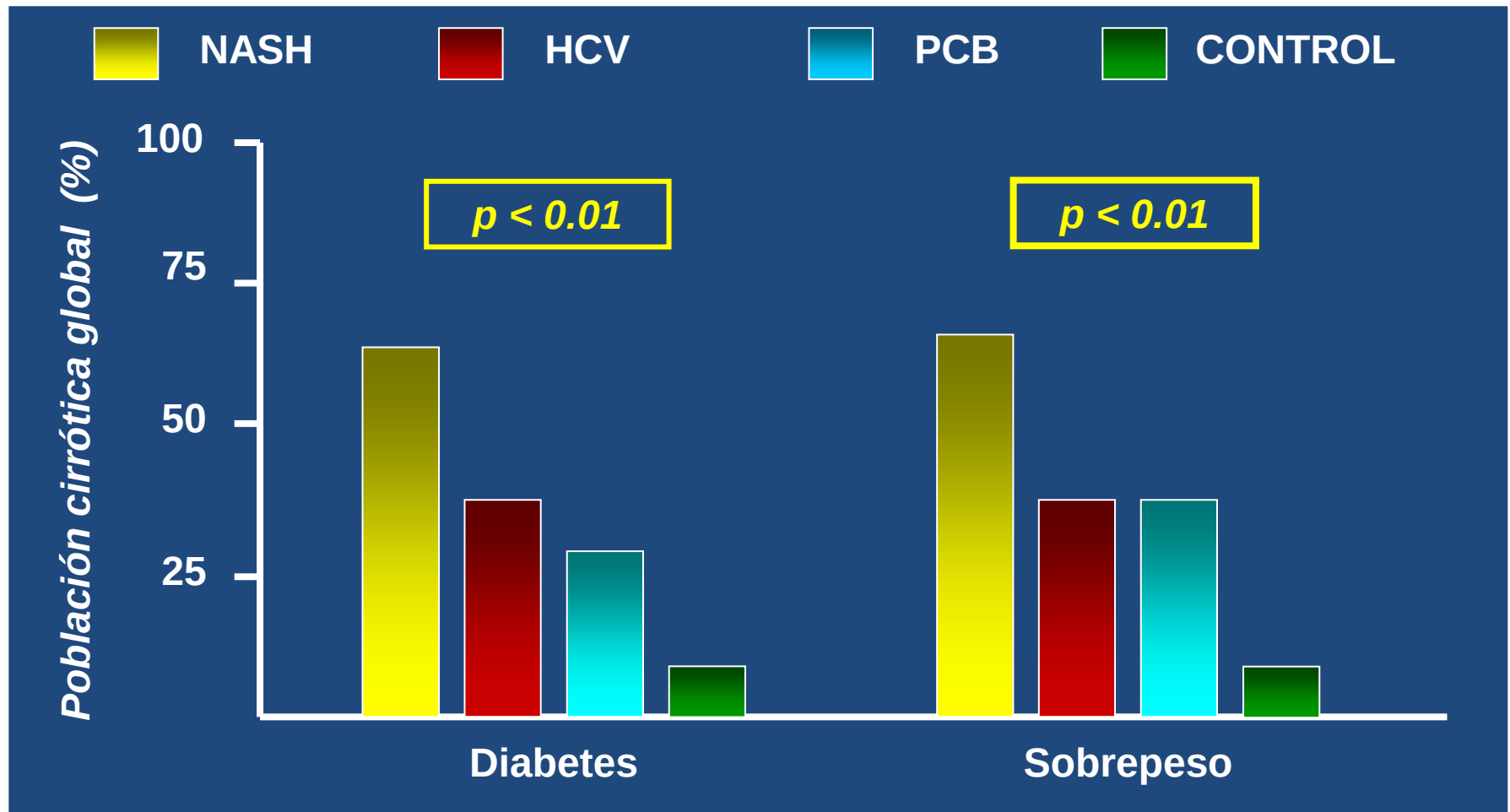
Mayor riesgo comparado con obesos no diabéticos

Mayor tasa de fibrosis

Youmossi ZM. Gastroenterology 1999

Adams LA. J Hepatol 2005

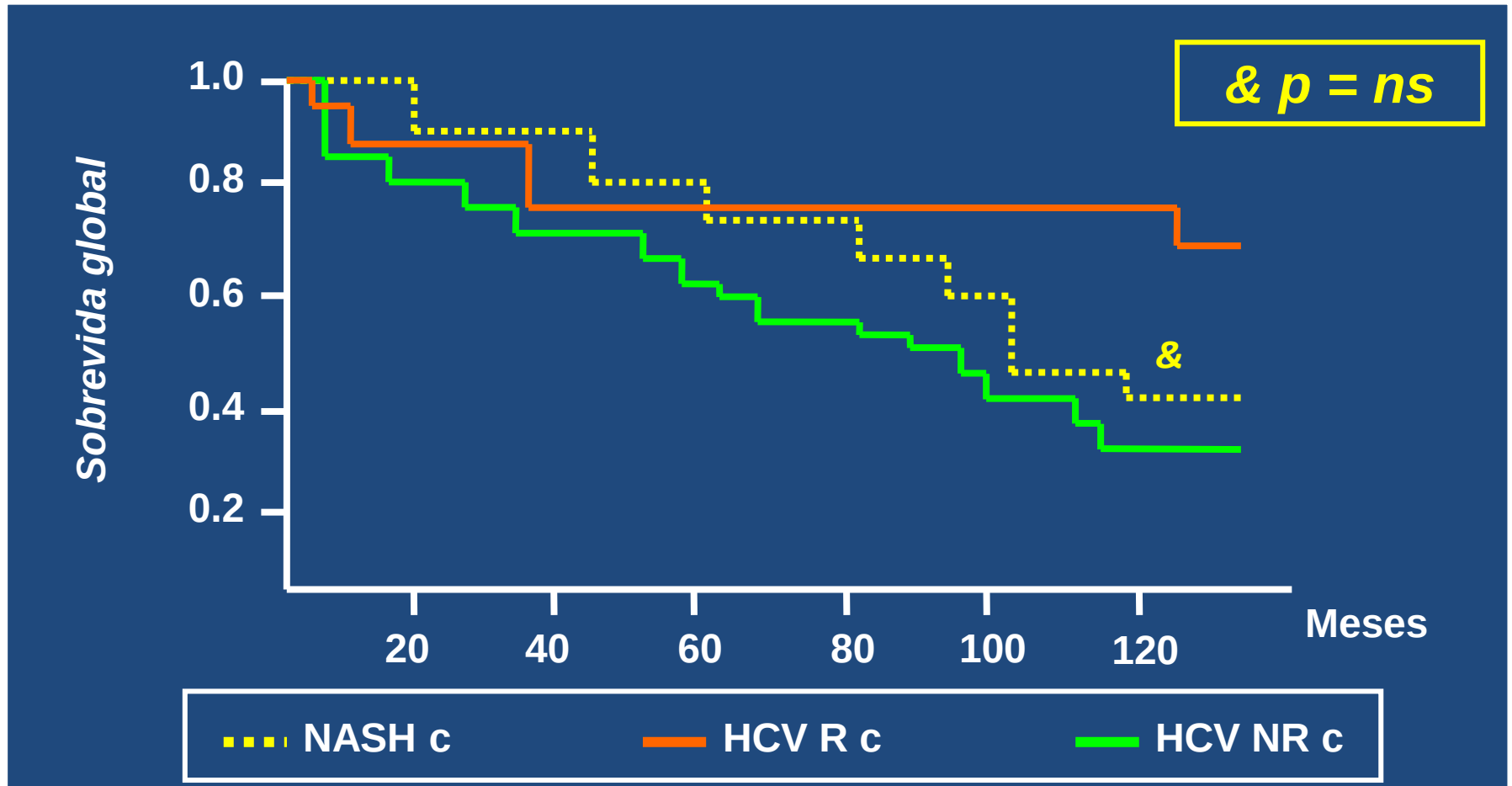
No solo el patrón histológico es predictor de progresión



Historia natural

Sobrevida estadio cirrótico

Evolución de pacientes cirróticos por NASH Vs
pacientes cirróticos por HCV



Tejido graso... “el malo de la película”

● **Acidos Grasos** → *POOL SISTEMICO*
(desnutrición) → *ACUMULO HEPATICO*

● **Leptina** → *LIPOGENESIS*
APETITO

● **TNF- α** → *RESISTENCIA INSULINICA*
INFLAMACION

● **Adiponectina** → *SENSIBILIDAD INSULINICA*
INHIBE SINTESIS TNF- α

● **Resistina**

● **C3**

● **Factor B**

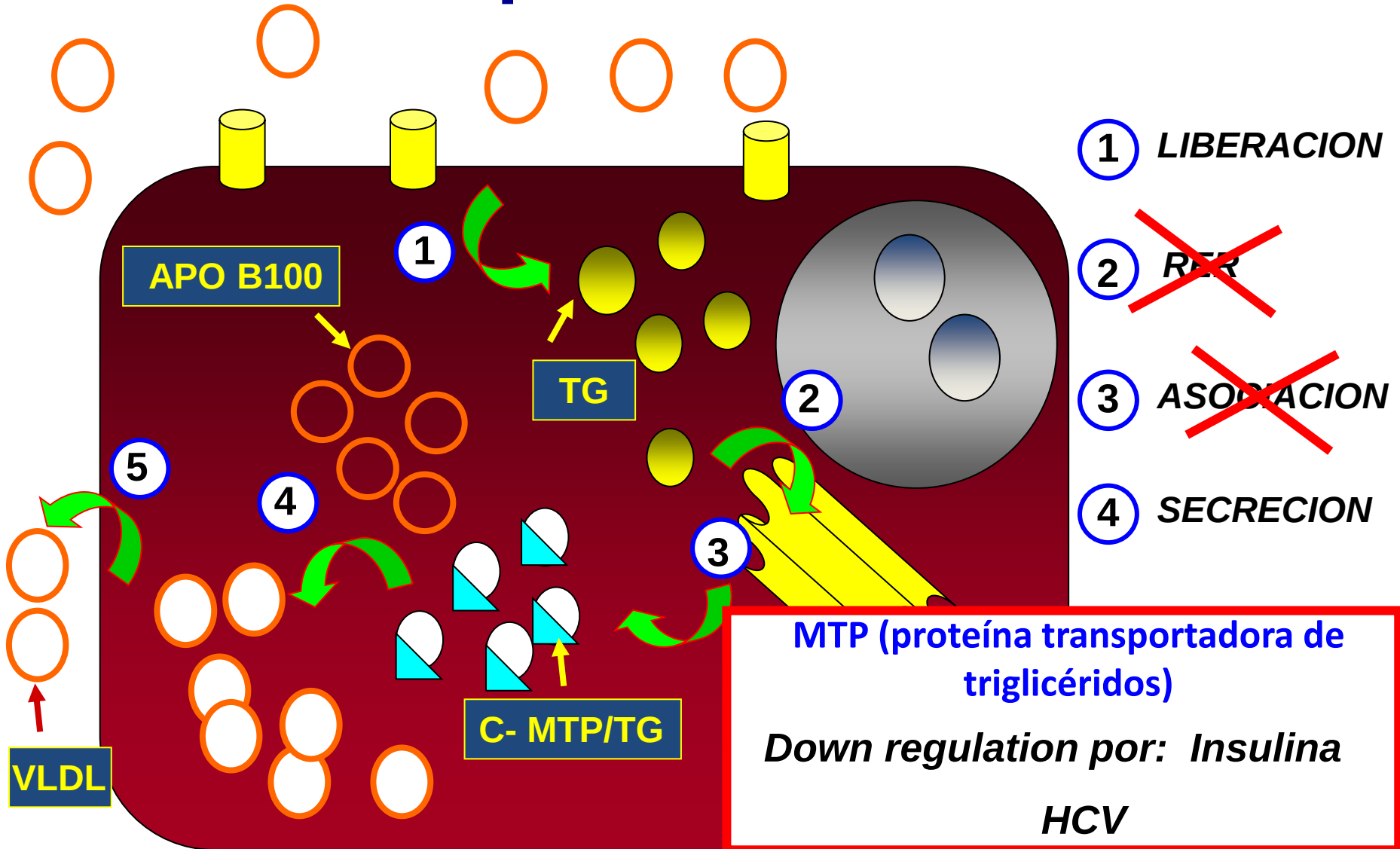


LIPOGENESIS

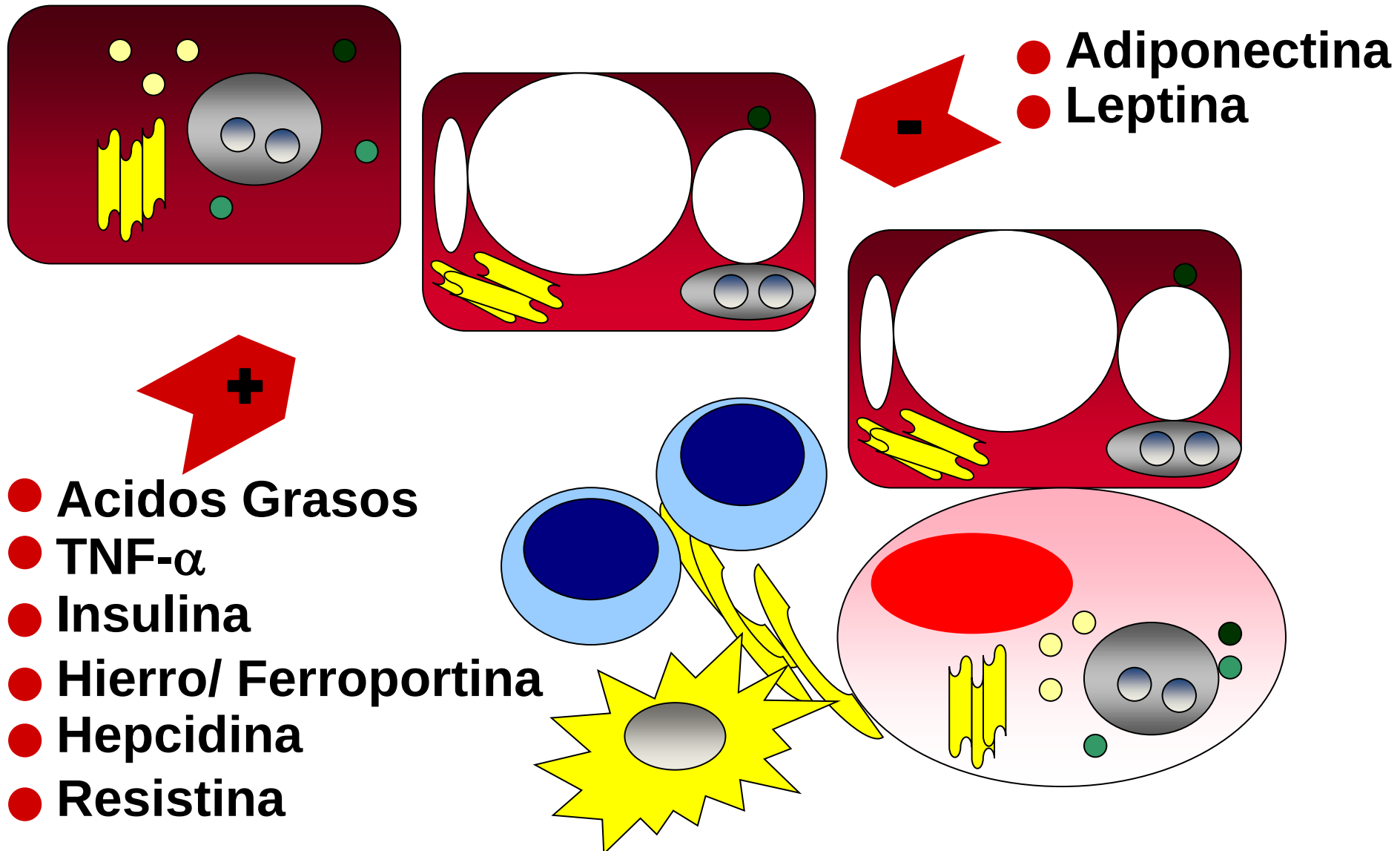


LIPOLISIS

Tejido hepático... “el mártir de la película”...



Tejido hepático... “el mártir de la película”...lipooxidación



Disbiosis

① Higado graso vinculado a sobrecrecimiento bacteriano

- pacientes sometidos a bypass (mejoría en pac tratados con metronidazol)

② Chicos obesos con o sin NASH

- poblaciones bacterianas diferentes (dieta deficiente en colina)

③ Producción de alcohol bacteriano

- población de bacterias productoras de alcoholes en obesos con NASH vs obesos sin NASH

Efectos de la Microbiota en NASH

● Regulación de la barrera intestinal

Permite el pasaje de moléculas antigénicas (LPS, endotoxinas)

● Estimulación de respuesta inflamatoria local

Activación de sistema reticuloendotelial, producción de citoquinas pro inflamatorias. Estimulación de fibroblastos

● Productos químicos intestinales

Baja concentración de ácidos biliares conjugados, ácidos grasos de cadena mediana, etanol.

Presentación Clínica

① Asintomática

- **Alteración hepatograma**
- **Hallazgo en la ecografía / tomografía**
- **Hepatomegalia**

② Sintomática

- **Astenia**
- **Dolor (malestar) en hipocondrio derecho**

③ Cirrosis criptogénica

- **Compensada**
- **Descompensada o complicada (HCC)**

Hallazgos de laboratorio

- ❶ Etiología más frecuente en la consulta por elevación de las transaminasas
- ❷ Cociente AST/ALT <1 (en hepatitis alcohólica suele ser >2)
- ❸ Fosfatasa alcalina y bilirrubina normales en la mayoría de los casos

El hepatograma normal no excluye la presencia de la enfermedad ni de estadíos avanzados (fibrosis)

Necesidad de conocer tipo de enfermedad

Elemento pronóstico

Test de inflamación

● PCR

● Ferritina (60%)

Reactante
(NASH-DHF)

Sobrecarga
(NASH-DIOS)



Rol de la mutación HFE

Fibrosis

Park SH. J Gastroenterol Hepatol 2006

Chiturri C. Hepatology 2006

La importancia de la Ferritina

- 30-50% de los pacientes con NASH presentan ferritina elevada
- Puede asociarse a niveles normales o elevados de sat de Transferrina
*(STF: ferremia /TIBC * 100)*
- Es necesario conocer la concentración de hierro en tejido (RMN o Bx)

Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS)

NASH mas Sobrecarga de Hierro

- Mayor riesgo de desarrollar cirrosis
- Mayor riesgo de desarrollar HCC
- Mayor riesgo de IR, DBTNIR, Eventos Cardiovasc (aumento de mortalidad)
- El diagnóstico diferencial es el la hiperferretinemia dismetabólica (DHF)

Variables Clínicas Predictoras de Fibrosis Significativa (F3-F4) en NASH

Parámetro	Odds Ratio (95% IC)
Edad ≥ 45 años (por cada 10 años)	1.1 (1.03-1.16)
BMI ≥ 31	1.3 (1.10-1.45)
Diabetes	1.2 (1.06-1.45)
Cociente AST/ALT >1	1.2 (1.02-1.41)

Scores diagnósticos: NAFLD fibrosis score

Age (years)	50
BMI (kg/m ²)	35
IGF/diabetes	☒
AST	40
ALT	42
Platelets (x10 ⁹ /l)	160
Albumin (g/l)	40
	0,818

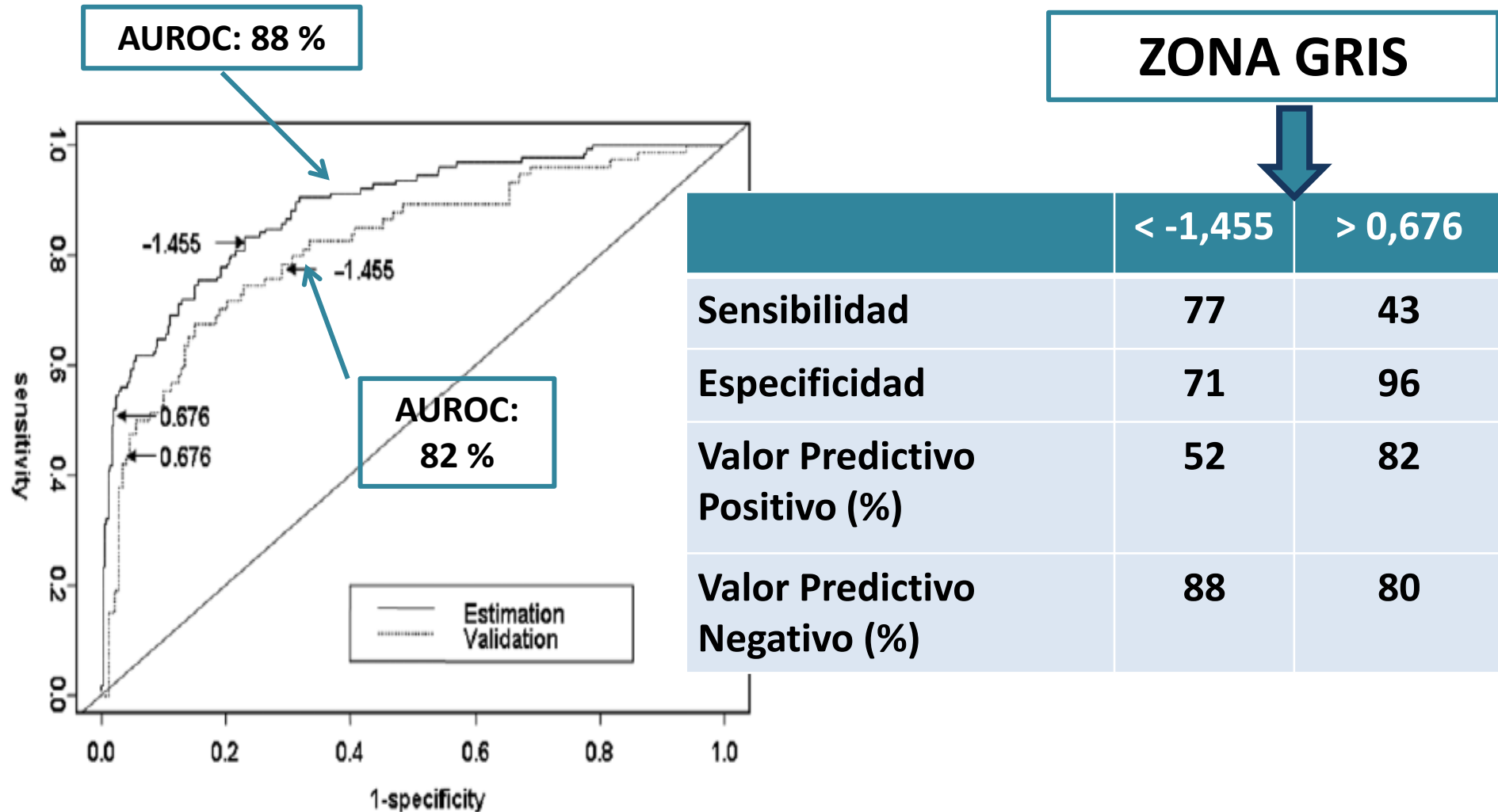
GLUCEMIA
≥110 mg/dl
o DBT

PLAQUETAS x10⁹/L

ALBÚMINA x Lt

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

Scores diagnósticos: NAFLD fibrosis score



Scores diagnósticos: BARD

1. BODY MASS INDEX ≥ 28 $\rightarrow$ 1
2. TGO/TGP $\geq 0,8$ $\rightarrow$ 2
3. DIABETES (+) $\rightarrow$ 1

BARD: 0 – 4 pts

AUROC: 81 %

	0 y 1	2 a 4
OR para F3/F4		17%
Valor Predictivo Positivo		43%
Valor Predictivo Negativo	96%	

SCORES DIAGNÓSTICOS: AAR (Cociente AST/ALT)

AUROC: 83 %

Fibrosis Avanzada →	> 0,8	> 1
Sensibilidad (%)	74	52
Especificidad (%)	78	90
Valor Predictivo Positivo (%)	44	55
Valor Predictivo Negativo (%)	93	89

SCORES DIAGNÓSTICOS: APRI

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

AUROC:

Fibrosis significativa → 88 %

Cirrosis → 94 %

	< 0.5	> 1,5
Sensibilidad	91	41
Especificidad	47	95
Valor Predictivo Positivo (%)	61	88
Valor Predictivo Negativo (%)	86	64

Tests no invasivos

Determinar el estadio fibrótico

Marcadores indirectos

		VPP (%)	VPN (%)
APRI	AST/ Plaquetas	98	89
FORM	Edad/ GGT/ Colesterol/ Plaquetas	96	94
Fibrotest Fibrosure	α 2 macroglobulina/ α 2 globulina/ gama globulina/ Apo A1/ GGT/ BT	92	92

Scores diagnósticos: FIB-4

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} =$$

Age (years): 0, AST Level (U/L): 0, Platelet Count (10⁹/L): 0, ALT (U/L): 1

AUROC: 80 %

ZONA GRIS



	< 1,3	> 2,67
Sensibilidad (%)	74	33
Especificidad (%)	71	98
Valor Predictivo Positivo (%)	43	80
Valor Predictivo Negativo (%)	90	83

Métodos No Invasivos

Predictores de Hipertensión Portal

VEDA (NBI)

evaluación de la micorcirculación

Fib-4

EDAD/AST/PLQ/ALT

APRI

AST/PLQ

Fibroindex

PLQ/AST/G

LAB:

AST > ALT

Plaquetas

G glob

Imágenes

Eco/TC/RMN

Fibroscan

**La combinación de estos marcadores
aumentaría el AUC**

Imágenes

Como método diagnóstico de EHGNA

Tipo de estudio	Grasa		Fibrosis	Hierro
	Sen (%)	Espec (%)		
Ecografía	89	93	40-85	30 (28)
Tomografía	75	86	36-81	86 (25)
RMN	85	90	36-85	90 (92)

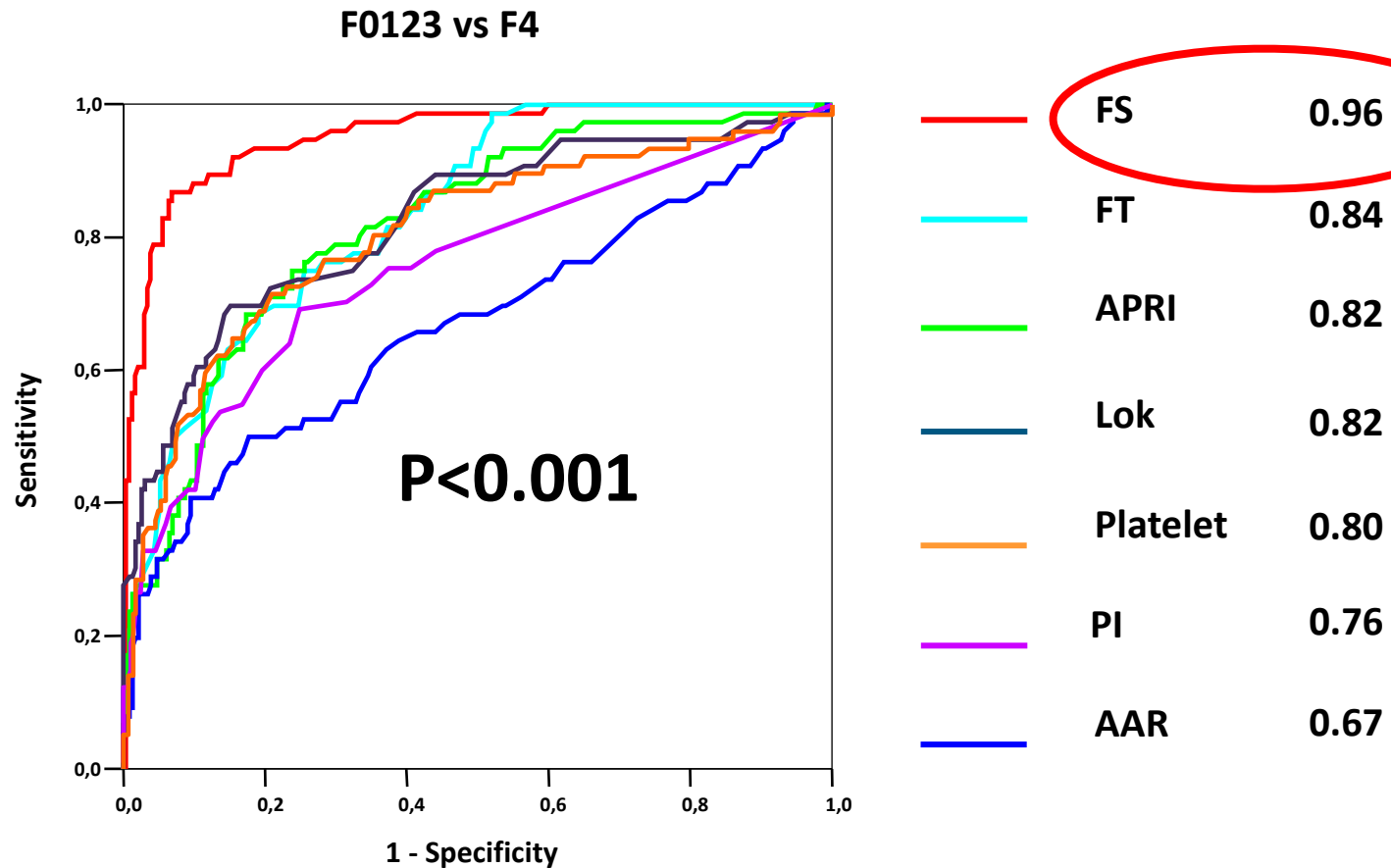
Otros estudios

- RMN (estrella) > 50pg de hierro (sobreestima)
- RMN PPR
- Espectroscopía

Joseph AE. Clin Radiol 1991
Atarseven H. Acta Gastroenterol Belg 2005
Szcepaniak LS. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005

Fibroscan® para estadificar NASH

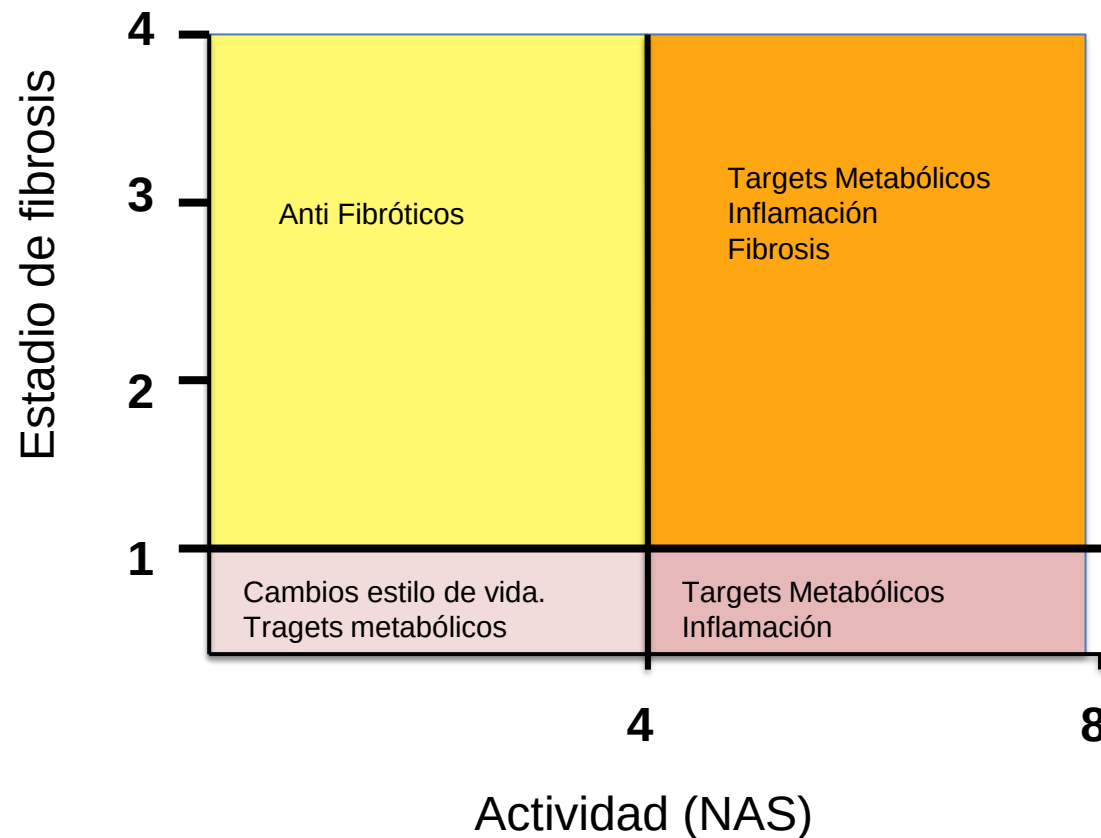
Capacidad de la elastografía y los métodos séricos para detectar fibrosis en NASH



Comparación entre diferentes métodos son invasivos

Población Estudiada	SCORE			
	Sanos	Hep Crónica	Cirro sin HTP	Cirro con HTP
FIBROSCAN	5,25 ± 1,3	11,78 ± 7,82	21,54 ± 14,87	27,82 ± 18,05
APRI	0,20 ± 0,19	0,38 ± 0,38	0,55 ± 0,54	0,76 ± 0,58
Fib-4	1,75 ± 1,23	2,65 ± 1,79	4,95 ± 4,30	6,86 ± 4,64
Fibroindex	2,38 ± 4,83	5,04 ± 4,82	9,23 ± 4,18	10,99 ± 4,47

Manejo Racional del Tratamiento del NASH



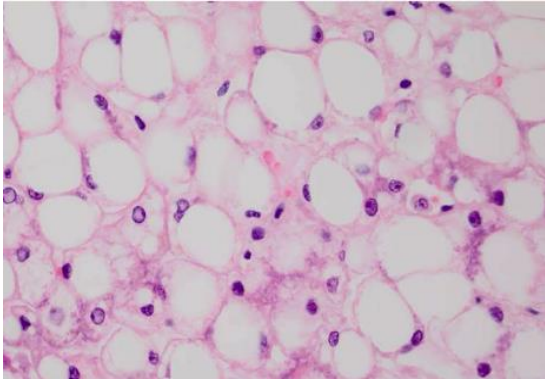
Histología

Unica vía para confirmar la presencia o ausencia de inflamación, hierro y establecer el NAS score

Pronóstico

Falck-Ytter. Sem Liv Dis 2014
Friedman LS. Curr Gastroenterol Rep. 2004
Joy D. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003

Estadificación Histológica

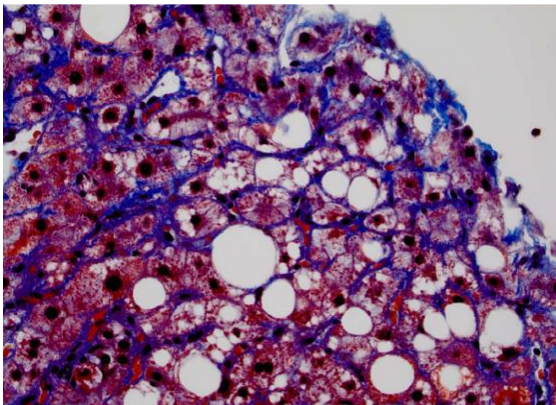
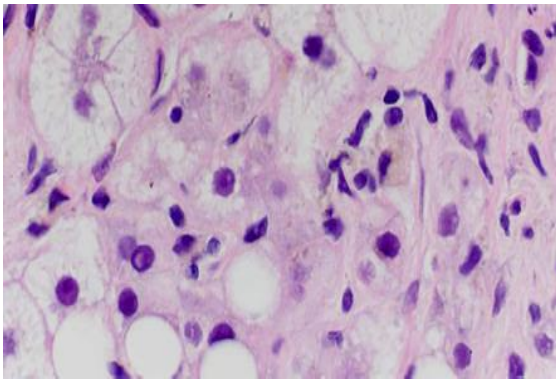


● Esteatosis 0-3

● Inflamación 0-3

● Balonización 0-2

● Fibrosis



**Mayor diferencia inter observador
entre no NASH y Bordeline.**

Resumen

- ⊙ NAFLD es un espectro de enfermedad que engloba al NAFL sin potencialidad de progresión al NASH con alta chance de progresión.
- ⊙ Mas allá del patrón histológico la edad, DBT, obesidad y tiempo de exposición a la enfermedad son factores pronósticos.
- ⊙ NASH es asociado a mayor riesgo cardiovascular.
- ⊙ Pacientes con NAFLD y alto riesgo de NASH deben ser referidos para Biopsia Hepática
- ⊙ Si bien existen diferentes marcadores no invasivos de riesgo de fibrosis o potencialidad de progresión, hasta el momento la biopsia hepática es el único método que nos permite conocer en forma real el pronóstico del paciente