

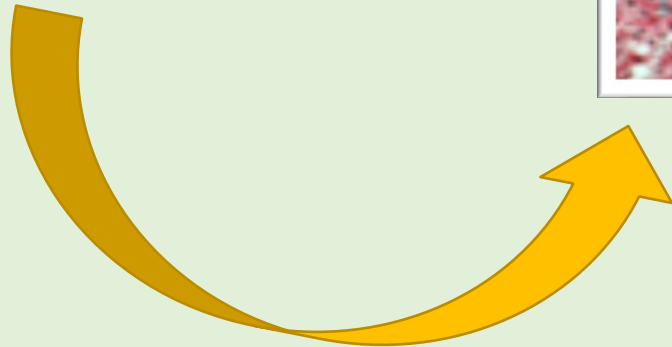
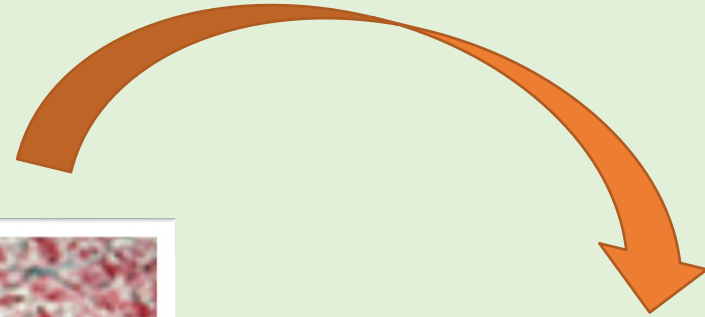
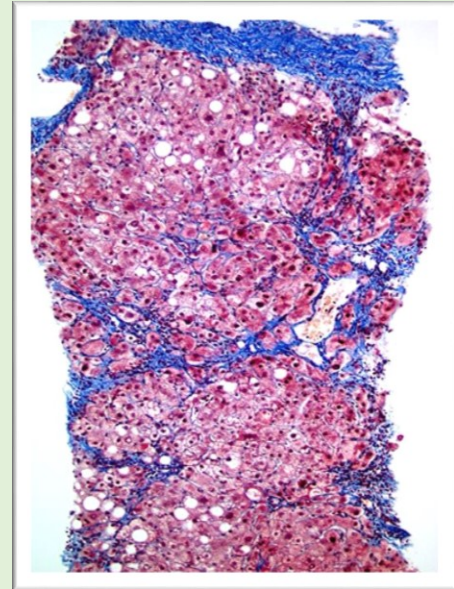
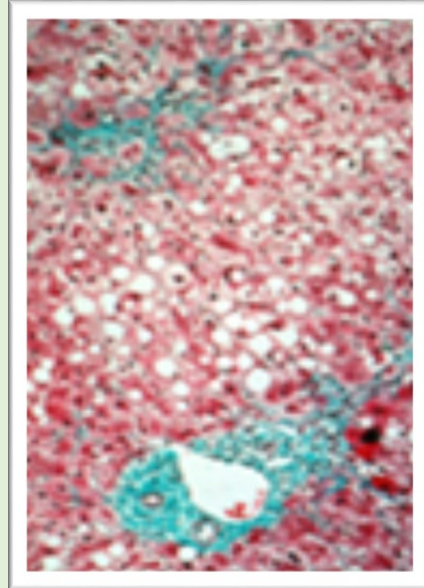
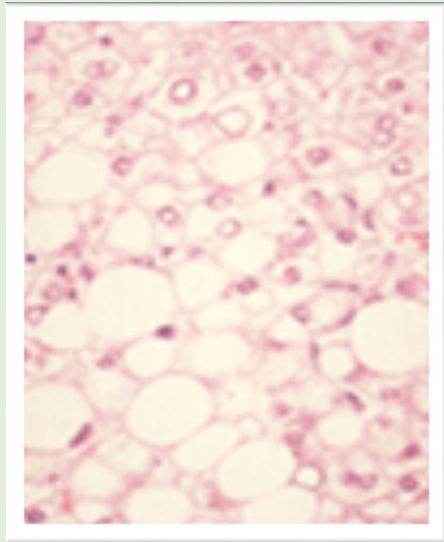


# SITUACION Y DIAGNOSTICO DEL HIGADO GRASO

Dra. Milagros Dávalos Moscol

Dpto. Aparato Digestivo - HNERM - EsSalud

# Problema Mundial



# Conceptos Clave

## NAFLD:

- ✓ Hígado graso de origen metabólico.
- ✓ Esteatosis > 5-10% (c/ microscopia de luz).

## NASH:

- ✓ Presencia de esteatosis
- ✓ Asociado a inflamación lobular, injuria de hepatocitos y fibrosis pericelular progresiva



# Epidemiología

- Realidad en Occidente (USA):

- Hígado Graso 20%
- NASH 2 - 3%

- En Perú: No se conoce, pero:

- Sobrepeso:

- Mujeres 40% / Varones 44%

- Obesidad:

- Mujeres 23% / Varones 16%

- > prevalencia:

- Lima, Arequipa e Ica

- Personas delgadas:

- Esteatosis 15%
- NASH 3%

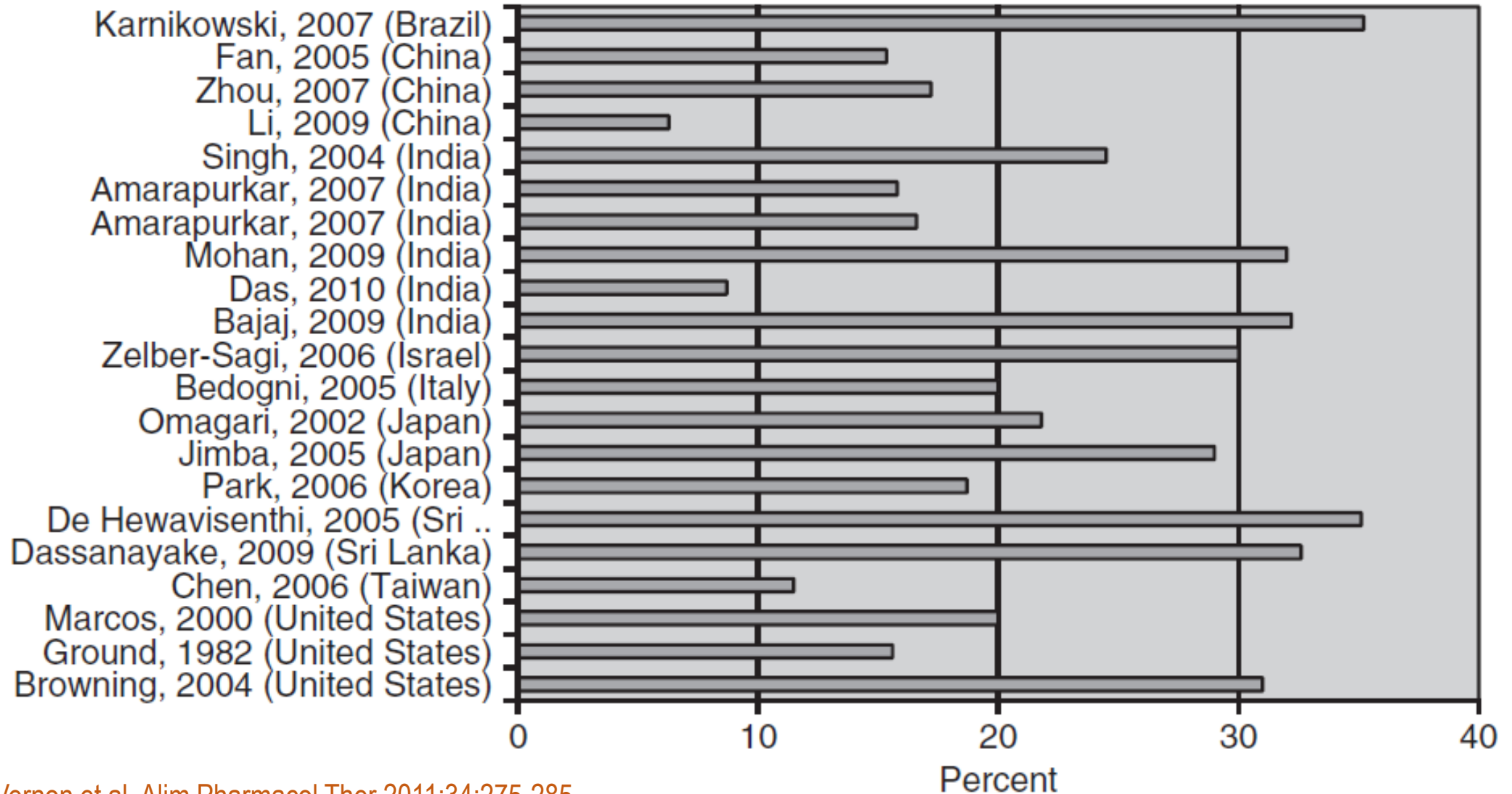
- Obesidad Grado I-II

- Esteatosis 65%
- NASH 20%

- Obesidad Grado III

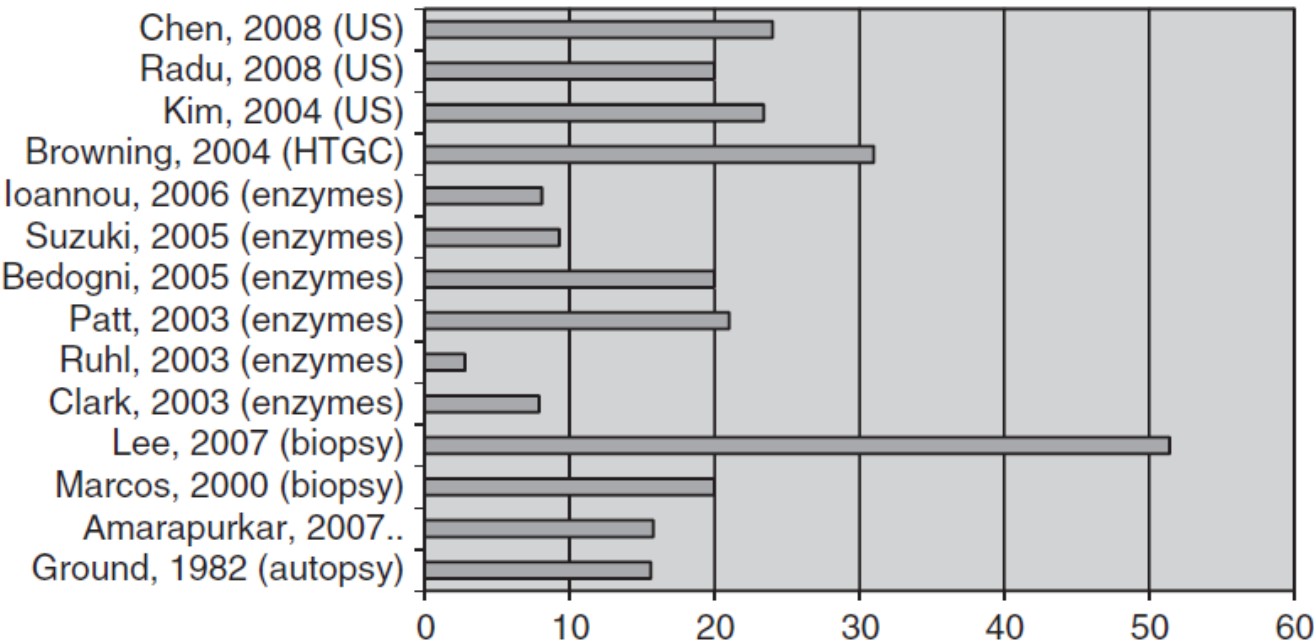
- Esteatosis 85%
- NASH 40%

# Prevalencia de NAFLD en el mundo

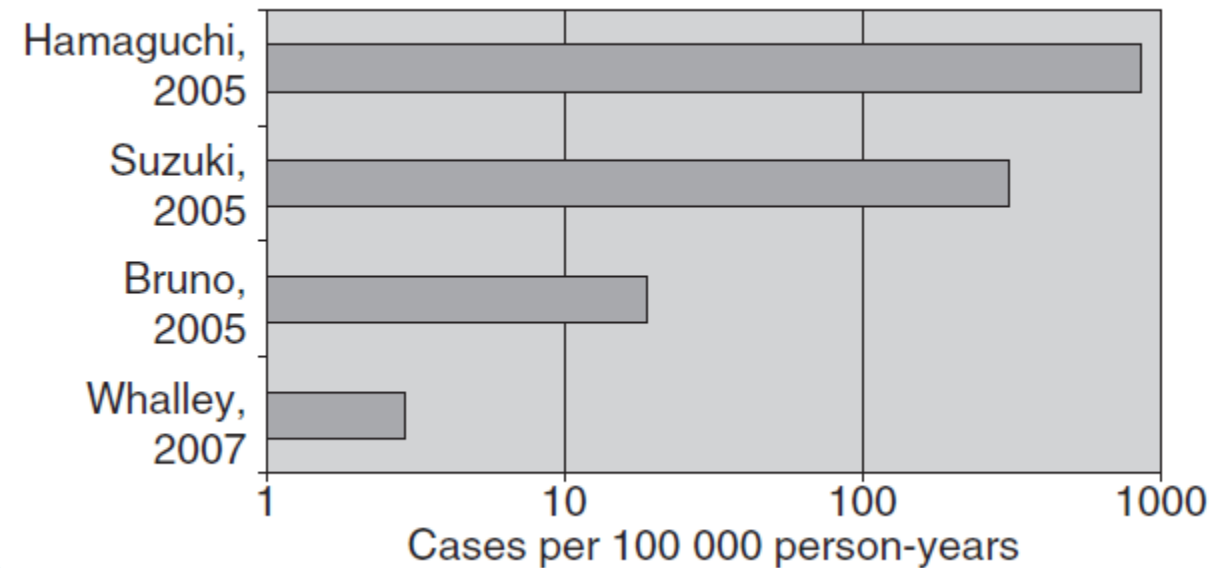


# Prevalencia e incidencia de NAFLD en el mundo

NAFLD prevalence: general population

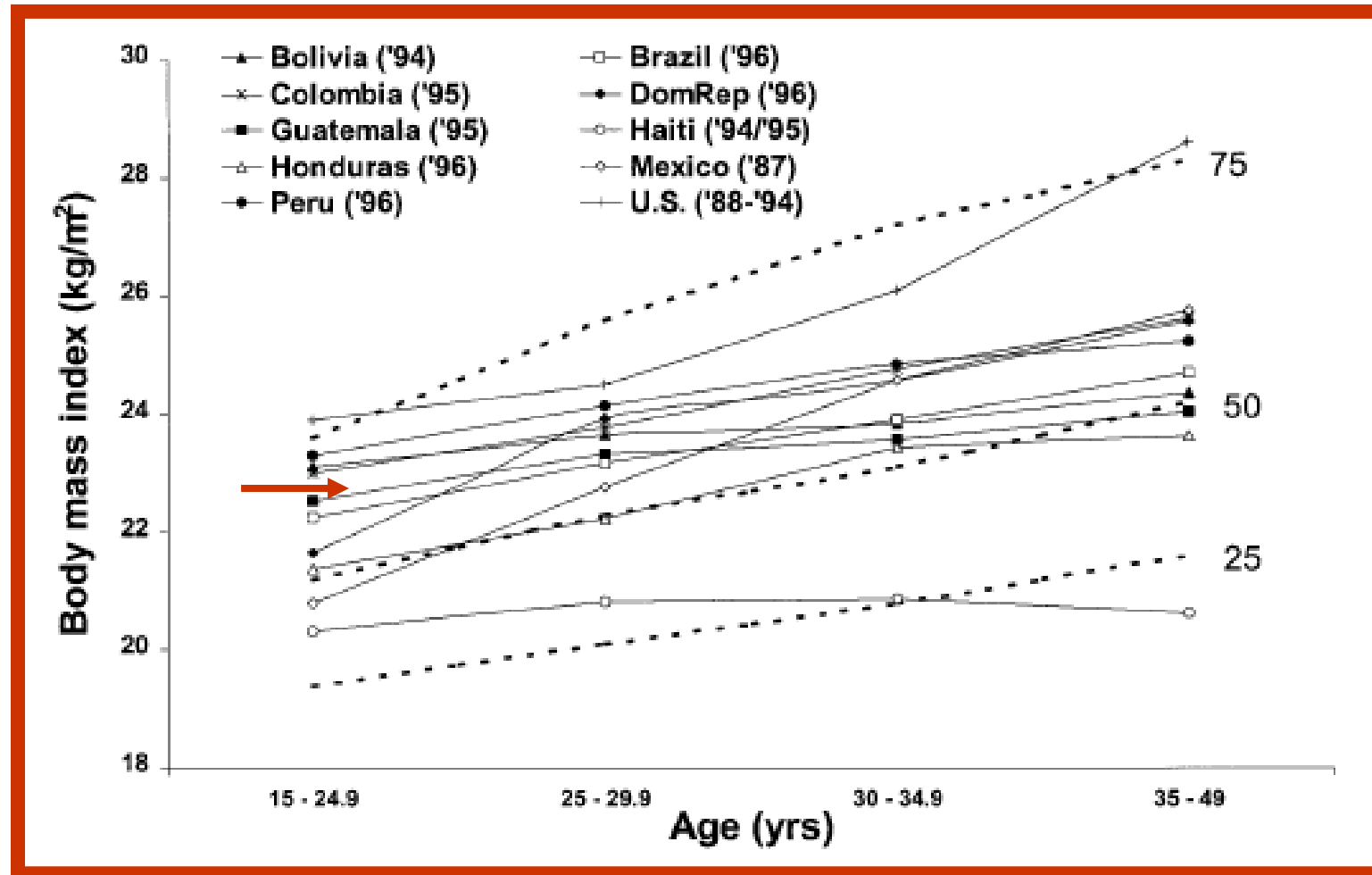


NAFLD Incidence: general population



Datos variables en función de metodología diagnóstica – seguimiento

# Obesidad femenina en LA



# Obesidad: Epidemiología

Percentage of obese [body mass index (BMI)  $\geq 30$ ] women from Latin America and the Caribbean and denominator by area of residence, socioeconomic status (SES) and educational level<sup>1</sup>

Country (year)	Area of residence		SES		Educational level	
	Urban	Rural	Low	Medium or high	None or primary	Secondary or higher
Bolivia (1994)	9.8	5.1	1.9	9.8	7.4	8.0
	1286	1061	681	1668	1410	937
Brazil (1996)	9.9	8.9	16.0	10.4	11.0	8.8
	2440	718	609	2549	1408	1750
Colombia (1995)	9.2	9.1	6.0	9.8	9.9	8.7
	2258	1061	502	2817	1527	1792
Dominican Republic (1996)	13.4	9.6	6.6	12.8	13.8	10.0
	4450	2906	1038	6318	4501	2855
Guatemala (1995)	12.9	5.2	2.3	9.2	7.1	13.1
	1302	3676	1010	3968	4457	521
Haiti (1994/1995)	4.8	1.4	1.1	3.2	1.5	9.5
	782	1114	455	1441	1617	279
Honduras (1996)	13.0	4.8	0.4	9.6	8.1	6.6
	406	479	171	714	698	187
Mexico (1987)	10.0	10.4	11.0	10.1	15.8	5.4
	285	3398	1010	2871	1790	1891
Peru (1996)	12.1	4.6	3.1	11.2	8.2	10.4
	6075	4672	2983	7764	5466	5281
United States <sup>2</sup> (1986-1994)	27.1	31.0	29.5	28.1	35.5	27.0
	807	597	567	837	312	1092



# Hígado y enfermedad autoinmune

- Hepatitis Inespecífica: variable 20-60%
- DILI: hepatotoxicidad siempre debe considerarse como causa potencial
- Coexistencia de patología hepática primaria:
  - NAFLD / NASH: uso esteroides
  - Autoinmunidad: coexistencia
    - HAI – CBP - CEP
  - Viral
    - HVB - HVC
  - Defectos genéticos

# Alteraciones histológicas del hígado en pacientes con AR

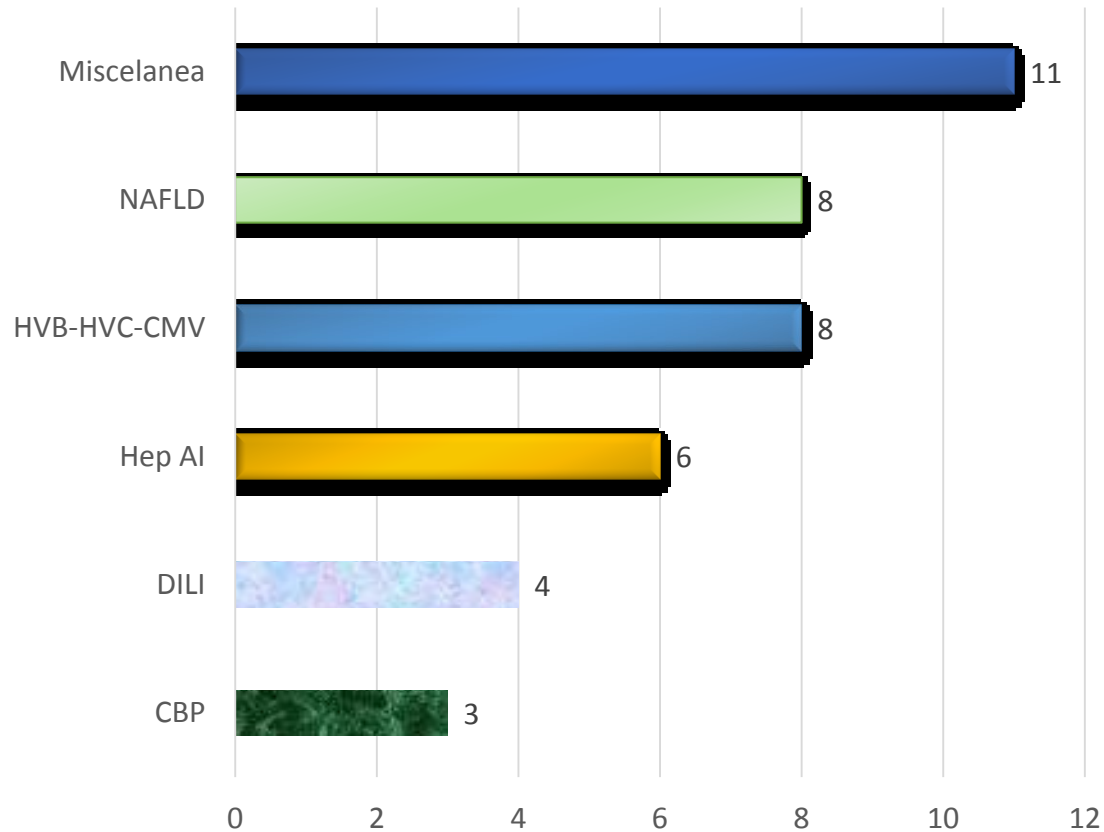
Reported hepatic histology	No. of cases*
Normal liver parenchyma	15
Congestion	112
Fatty change	42
Portal tract inflammation	30
Fibrosis	21
Tumour	15
Amyloid	9
Cirrhosis	5
Vasculitis	3
Cholangitis	2
Viral hepatitis	2
Other infections	3

182 casos de autopsia en pacientes con AR  
\* En algunos casos mas de un diagnostico histológico

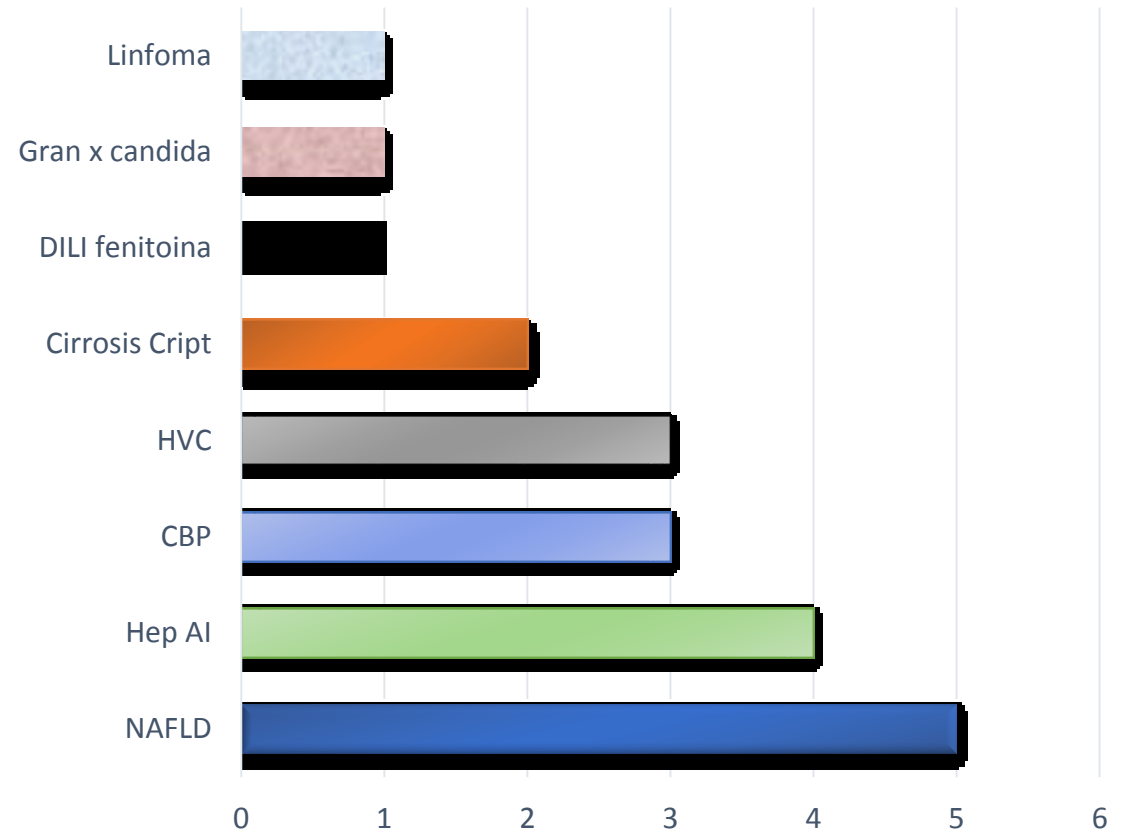
*\*Departments of Medicine and ‡Pathology, Brigham and Women's Hospital, and §Department of Cancer Biology, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115, USA*

# Compromiso hepático en LES

Dx Clínico



Biopsias: 20



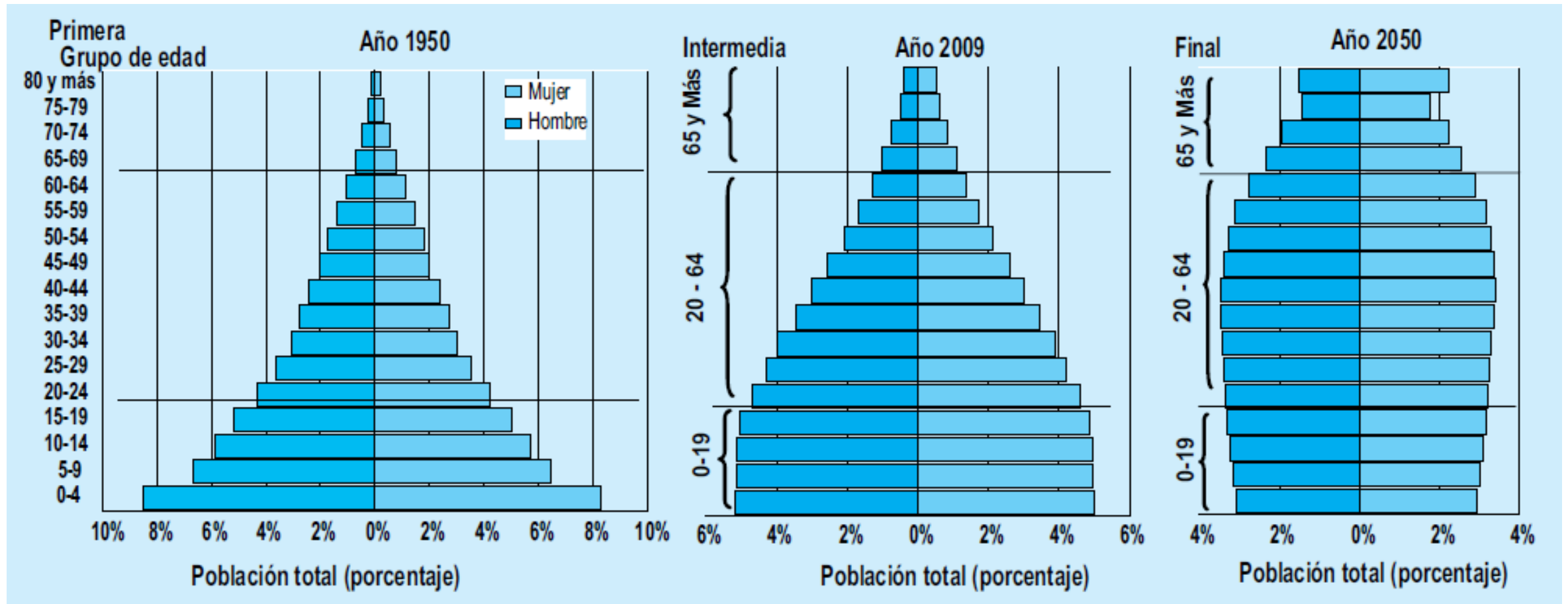
Miscelánea 11 (1 por sepsis, 2 cirrosis criptogénica, linfoma 1, indeterminada 6)

# Quince Primeras Causas de Muerte. Perú 2009



Fuente: Sistema de Hechos Vitales. Certificado de defunción Año 2009-Regiones de Salud  
Elaborado por IS / DGE / MINSA

# Perú: Transición demográfica 1950 - 2050



**Incremento de enfermedades crónicas y degenerativas y coexistentes**  
**Incremento en gastos en salud**

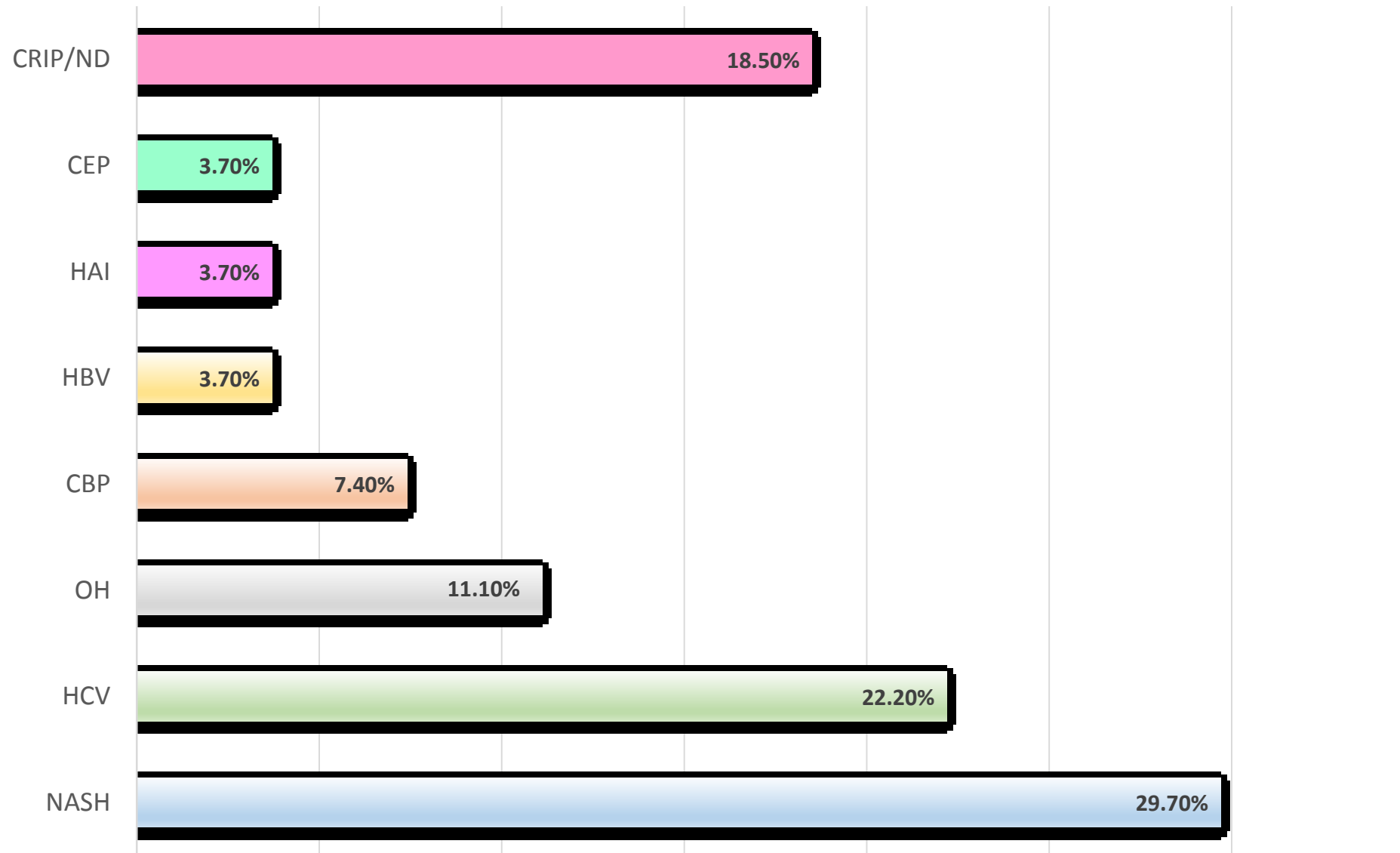
**Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM**  
 Bustíos y col. *Rev Gastroenterol Perú* 2007; 27: 238-245

Etiología	Casos	%
Alcohol	133	28,0
Criptogénica	101	21,3
Hepatitis viral B	72	15,2
Hepatitis viral C	56	11,8
No determinada	26	5,5
Hepatitis Autoinmune	24	5,1
Cirrosis Biliar Primaria	20	4,2
Esteatohepatitis no alcohólica	12	2,5
Hepatitis viral B + hepatitis C	12	2,5
Hepatitis B + alcohol	10	2,1
Hepatitis C + alcohol	02	0,4
Hepatitis C + Hepatitis B + Alcohol	02	0,4
Colangitis Esclerosante Primaria	02	0,4
Síndrome de superposición	01	0,2
Deficiencia de 1-antitripsina	01	0,2
Trombosis de Vena Porta	01	0,2
<b>Total</b>	<b>475</b>	<b>100,0</b>

27%

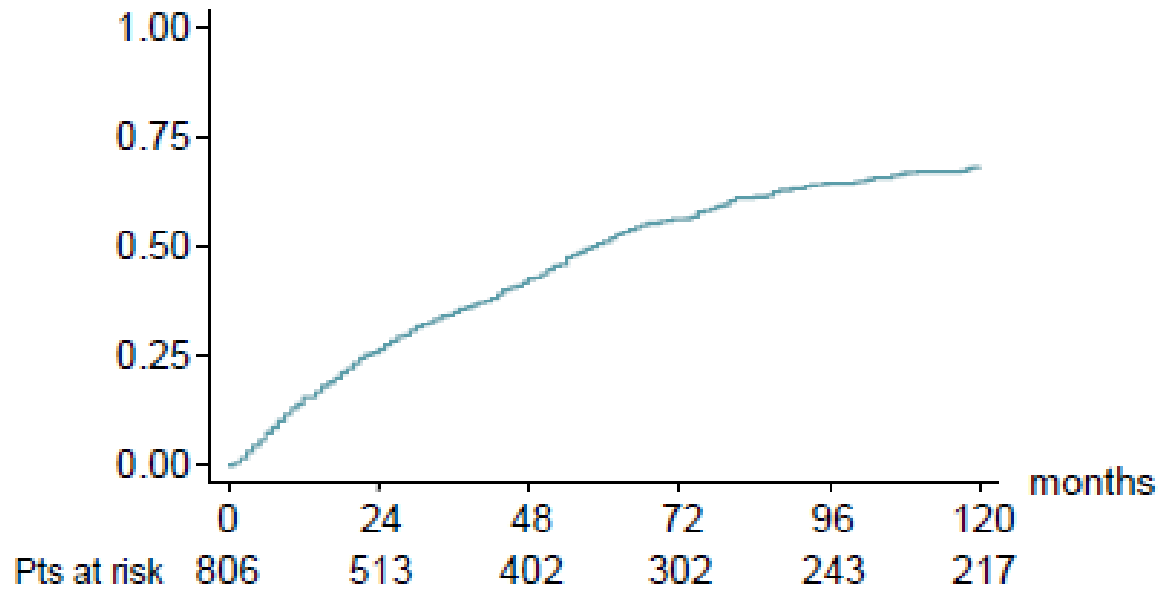
5,4%

# Cirrosis según etiología SH 2014-15



# Historia natural de la Cirrosis

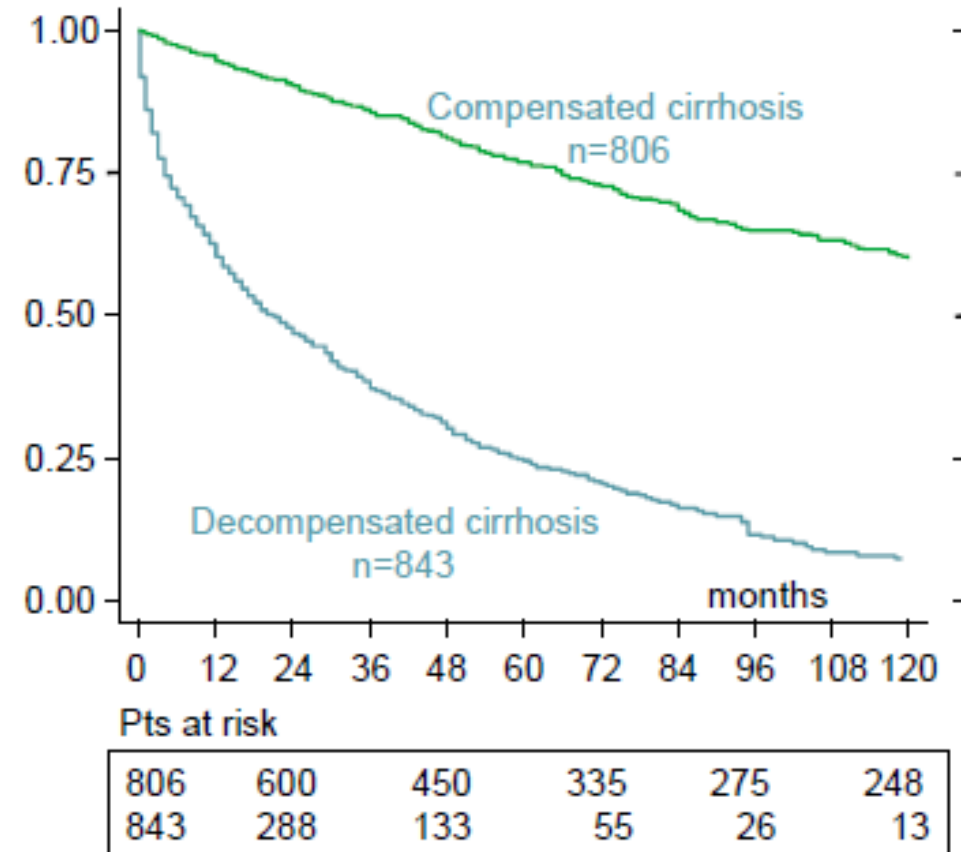
Tasa de descompensación en cirrosis (~7%)



Sangrado variceal  
Ascitis – edema  
Síndrome hepatorenal

Encefalopatía  
Coagulopatía  
Ictericia

Sobrevida según tasa de descompensación al Dx

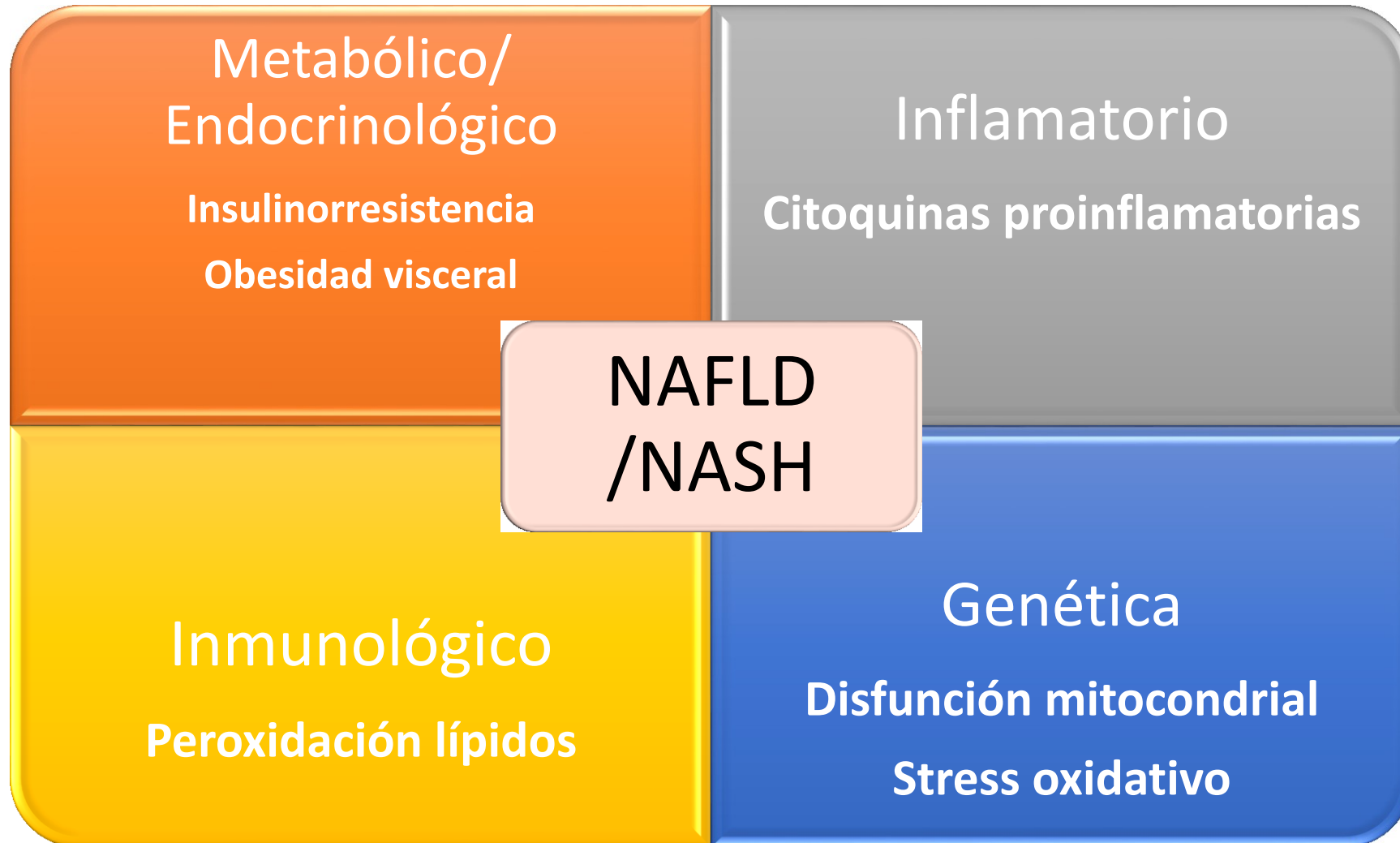




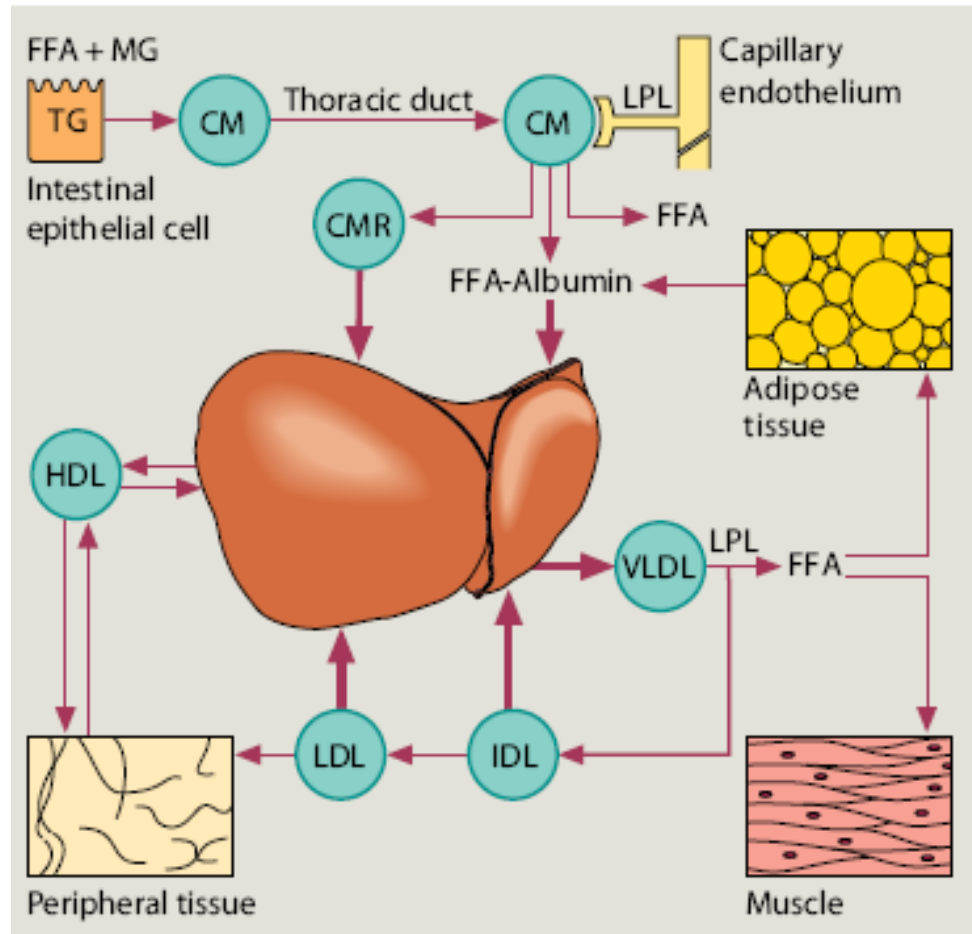
# NAFLD y NASH

- Mayoría de casos asociado a IR / SM
- Investigar exhaustivamente si hay antecedentes de condiciones que lleven a infiltración hepática grasa:
  - *Drogas principalmente*
- Por definición eliminar consumo OH:
  - *< 20 gr. / día en mujeres*
  - *< 30 gr. / día en varones*

# Factores involucrados en hígado graso

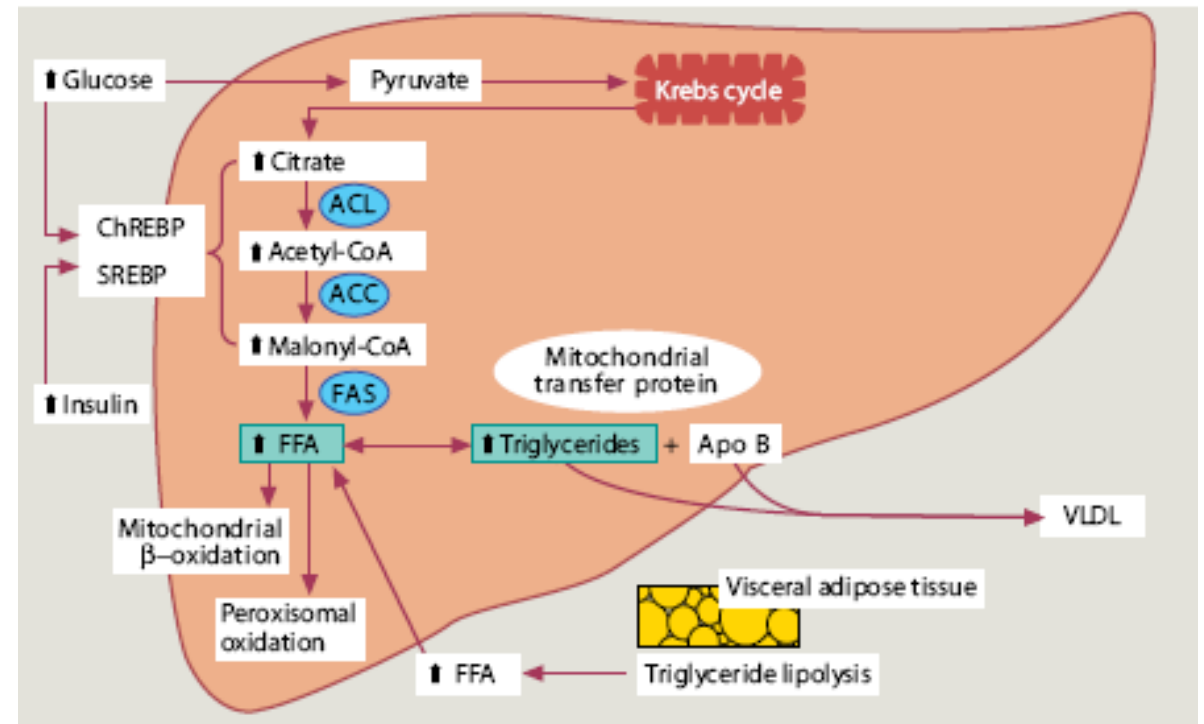


# IR y efectos en el metabolismo hepático



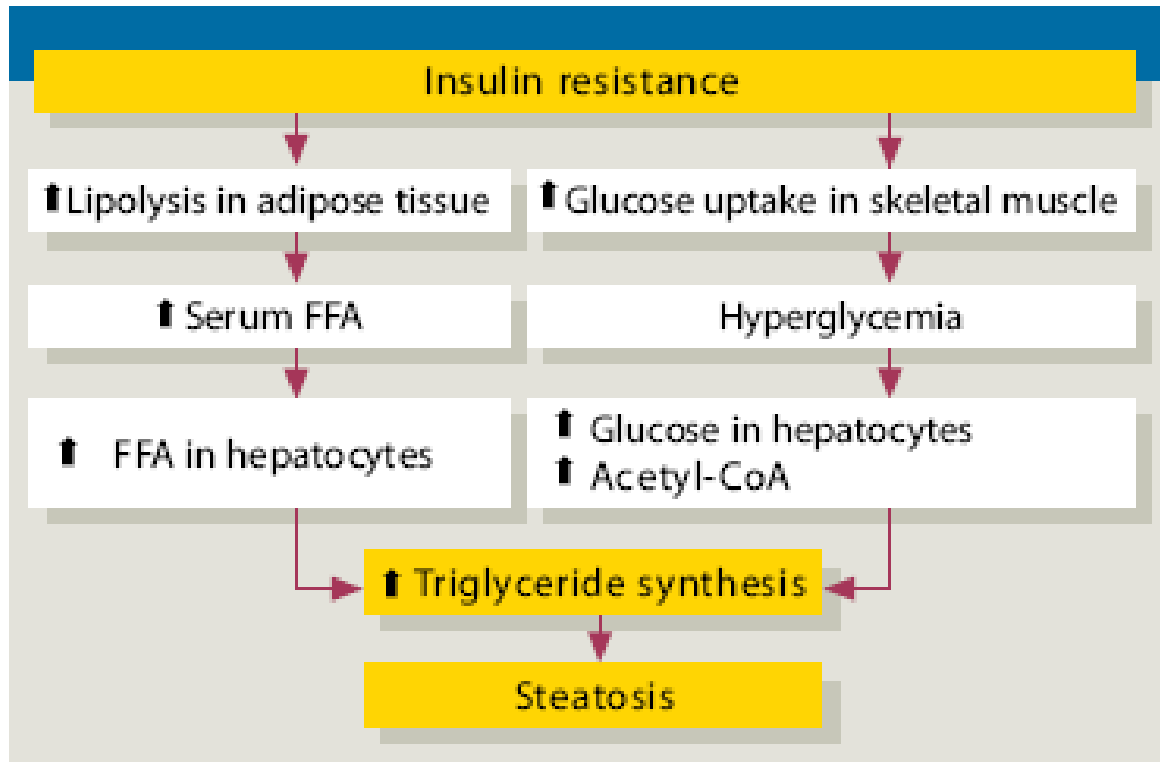
Primer evento

## Segundo evento

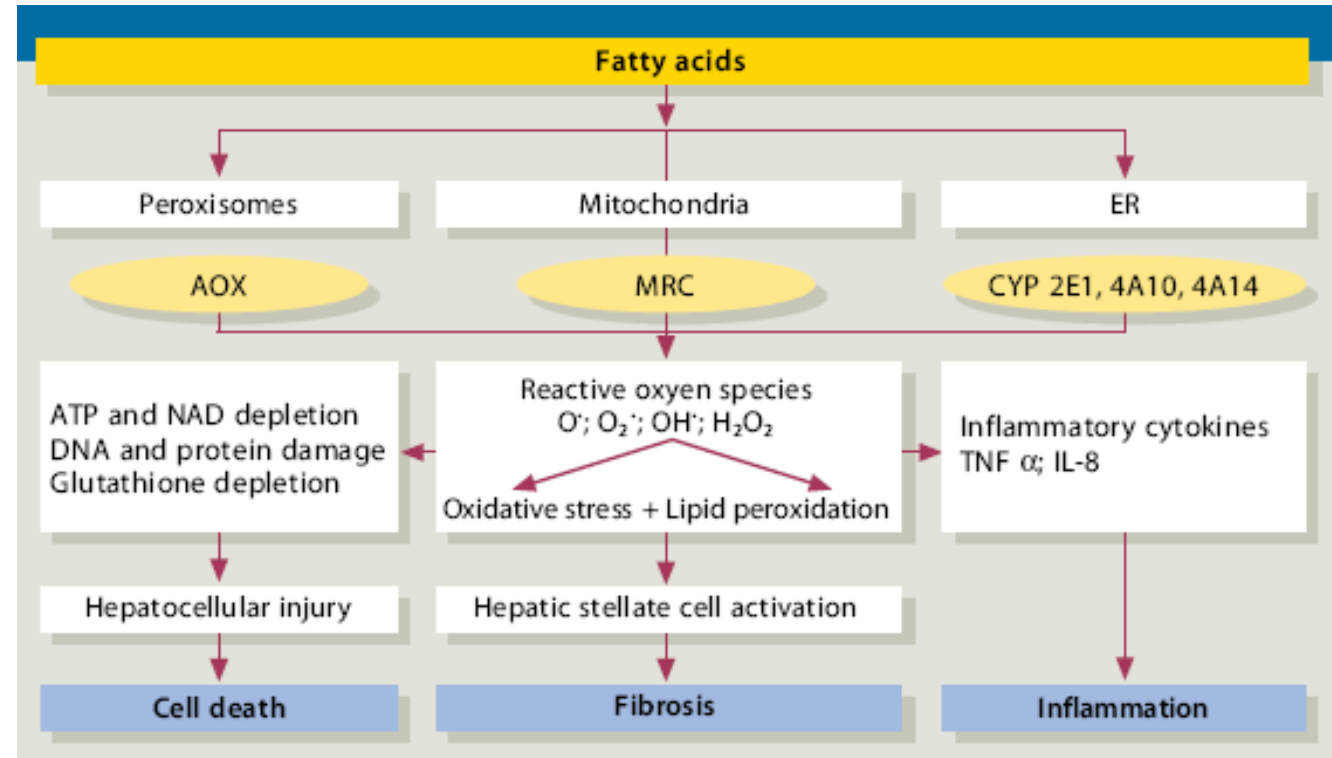


SREBP1c: *sterol regulatory element-binding protein-1c*  
 ChREBP: *carbohydrate response element binding protein*

# Paso de NAFLD a NASH



IR y Obesidad  
NAFLD



Stress oxidativo en retículo endoplásmico  
Citoquinas proinflamatorias

# Patogénesis EHGNA

## HIPOTESIS DEL DOBLE GOLPE



### PRIMER GOLPE

- Resistencia a la Insulina
- Hiperinsulinemia
- Resistencia a Leptina
- Flujo FFA
- ↓ Oxidación FFA
- ↓ Salida Triglicéridos

### SEGUNDO GOLPE

- Stress oxidativo (CYP2E, hierro)
- ↑ Peroxidación lipídica
- ↑ TNF $\alpha$  (Endotoxina)
- ↑ TGF $\beta$
- ↑ Leptina

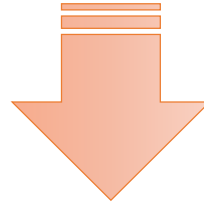
# Evidencia actual

## Asociación con Insulinorresistencia

1°

↑ Flujo de ácidos grasos hacia hígado

- ↑ triglicéridos intrahepáticos
- ↑ ácidos grasos libres



Injuria mitocondrial por FFA o lipo-peróxidos

2°

Injuria por stress oxidativo o mediadores de la inflamación (TNF, NF-κB)



# NAFLD / NASH

EVALUACION NO INVASIVA

# NAFLD: Evaluación no invasiva

- Métodos no invasivos inexactos para el diagnóstico
- NAFLD / NASH: asintomático 48-100%,
- Síntoma más frecuente: fatiga (~ 70%)
- Presencia, grado y patrón de elevación de ALT o AST  
INESPECIFICOS
- **Transaminasas NO distinguen esteatosis de NASH**
- NAFLD / NASH es diagnóstico de exclusión



# Ecografía en Hígado Graso

↑ ecogenicidad: hígado brillante

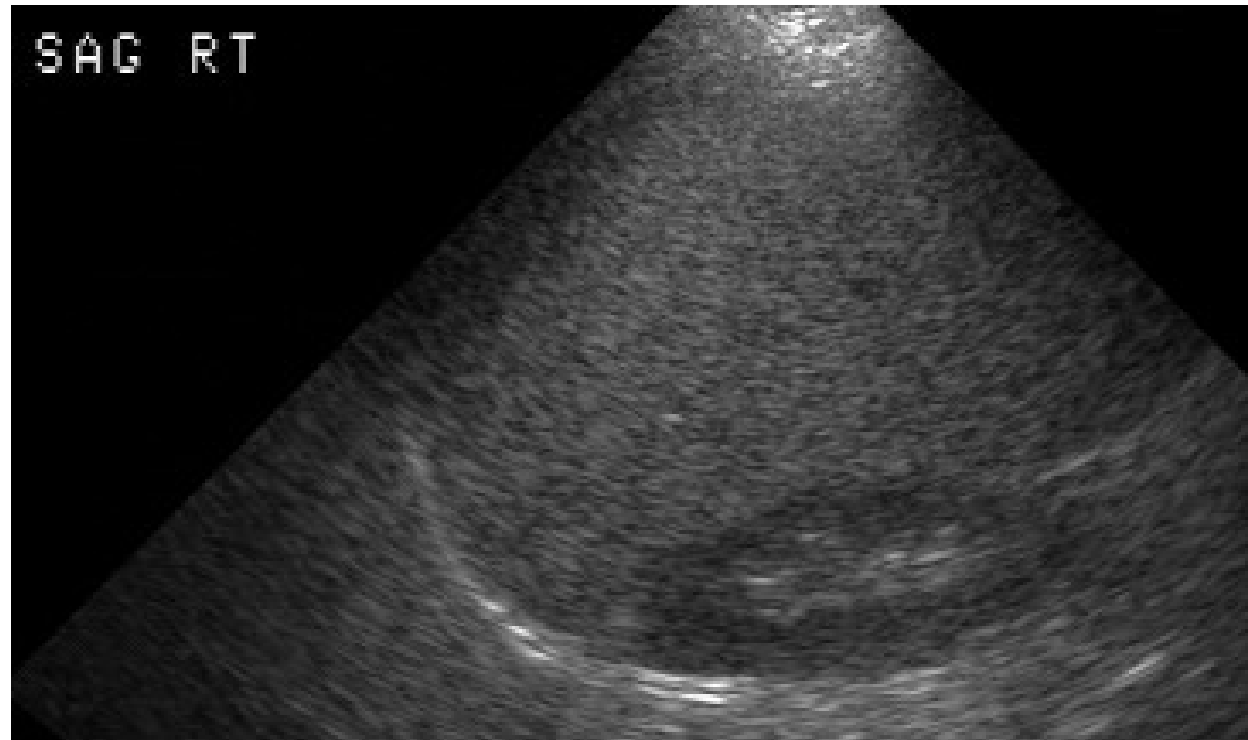
No diferencia fibrosis de esteatosis

Áreas focales sin grasa parecen masas

Pobre detección si esteatosis < 30%

Sensibilidad 85%

**OPERADOR DEPENDIENTE**



# Tomografía en Hígado Graso

TAC sin contraste EV permite  
mejor evaluación de la grasa  
intrahepática

Diferencia en atenuación entre  
bazo e hígado

↑Tamaño



# Resonancia Magnética en NAFLD/NASH

- **Resonancia magnética de abdomen:**
  - Rol más limitado que TAC
  - Resonancia convencional es poco sensible en la detección de esteatosis hepática
  - Espectroscopia por RM detecta esteatosis con mejor sensibilidad y especificidad
- **Ninguna permite diferenciar esteatosis de NASH**

# Sistemas de Puntuación para NAFLD/NASH

## **NAFLD fibrosis score =**

$-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG}^*/\text{DBM}$   
(yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio – 0.013 × plaquetas (×10<sup>9</sup>/l) –  
0.66 × albumina(g/dl).

**Puntaje de –1.455: se pudo excluir fibrosis avanzada con alta sensibilidad y especificidad (VPN 93% en el grupo de estudio y 88% en el de validación).**

**Puntaje mayor o igual a 0.676): diagnóstico certero de fibrosis avanzada (VPP 90% en el grupo de estudio y 82% en el de validación)**

\*IFG=Glucosa anormal en ayunas

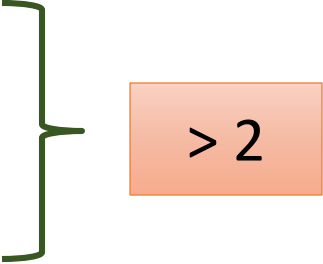
# Eficacia del NAFLD Score

**Table 3. Predictive Value of the Scoring System Obtained from the Estimation Group (n = 480)**

	<b>Low cutoff point (<math>&lt; -1.455</math>)</b>	<b>Indeterminate (<math>-1.455-0.676</math>)</b>	<b>High cutoff point (<math>&gt; 0.676</math>)</b>	<b>Total</b>
Total	295	114	71	480
No significant fibrosis (stage 0-2)	273	75	7	355
Significant fibrosis (stage 3-4)	22	39	64	125
Sensitivity	82%		51%	
Specificity	77%		98%	
Positive predictive value	56%		90%	
Negative predictive value	93%		85%	
Likelihood ratio (+)	3.567		25.966	
Likelihood ratio (-)	0.229		0.498	
Interpretation	Absence of significant fibrosis (93% certainty)		Presence of significant fibrosis (90% certainty)	

NOTE. Prevalence of advanced fibrosis of 26% in the estimation group.

# PREDICTORES DE FIBROSIS AVANZADA

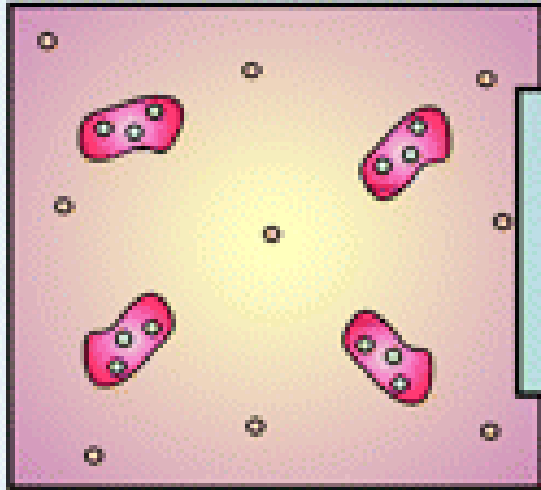
- APRI =  $(AST/ULV)/Plaquetas \times 10^9 \times 100$ 
  - **$\geq 1$**
- BARD SCORE
  - **AST/ALT  $\geq 0.8$  2 PUNTOS**
  - **IMC  $> 28$  1 PUNTO**
  - **SI DBM 1 PUNTO**
- NAFLD SCORE  **$> 0.676$**
- FIB-4:  $edad [a\tilde{n}os] \times AST [U/L] / (Plaq [10^9/L]) \times (ALT [U/L])^{1/2}$ 
  - **$< 1.45 = no fibrosis significativa$  y  **$> 3.25 fibrosis significativa$****
- AST/ALT Ratio  **$> 0.8$**

# Definiendo enfermedad hepática avanzada

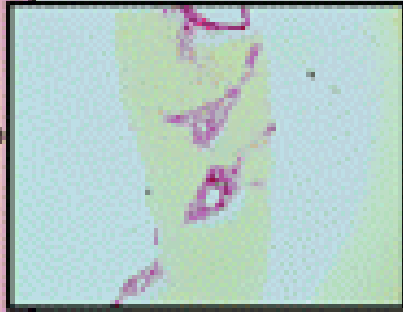
- Es importante para decidir:
  - Necesidad de tratamiento: no se puede esperar iiiii
  - Contraindicaciones para tratar iiiiii
- Clínica
  - Evidencia de hipertensión portal
    - Citopenias – Varices – Hígado nodular
  - Deterioro de función hepática
    - Nivel de bilirrubina, albumina, INR
  - Descompensación: desarrollo de complicaciones
    - Ascitis, Encefalopatía, Sangrado variceal, Ictericia

## Staging according to Metavir Score

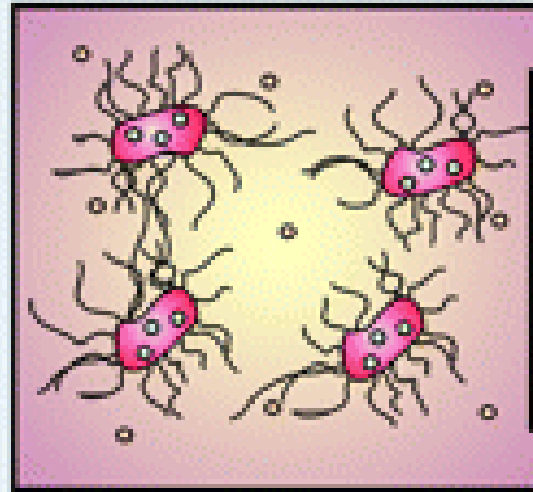
F1



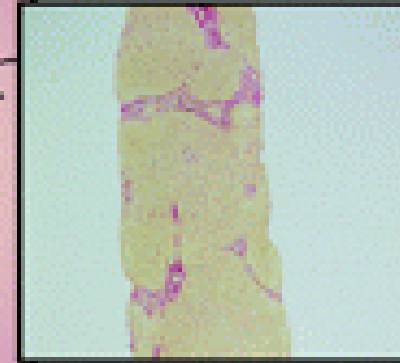
Portal fibrosis



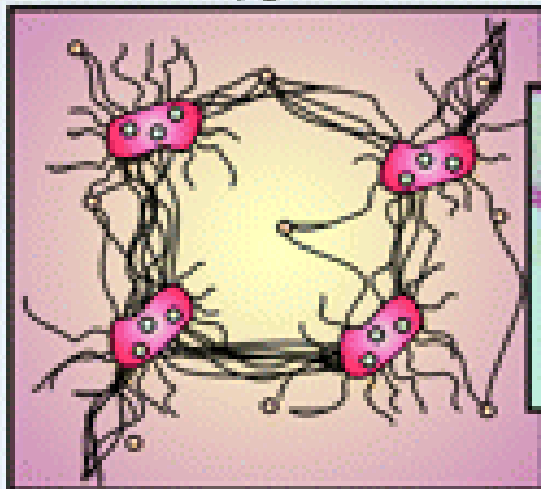
F2



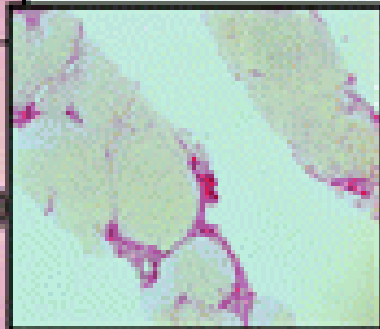
Portal fibrosis  
with few septa



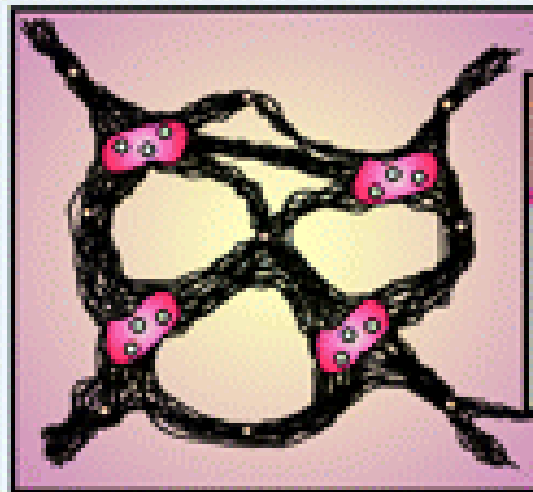
F3



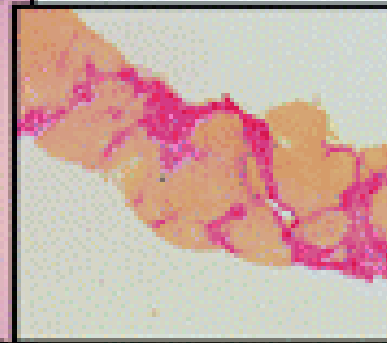
Septal fibrosis



F4



Cirrhosis



# HEPATITIS CRONICA

## Biopsia Hepática

- Invasivo
- Riesgo de complicaciones
- “Gold standard”
- Permite evaluar otras causas de hepatopatía
- Define pronóstico



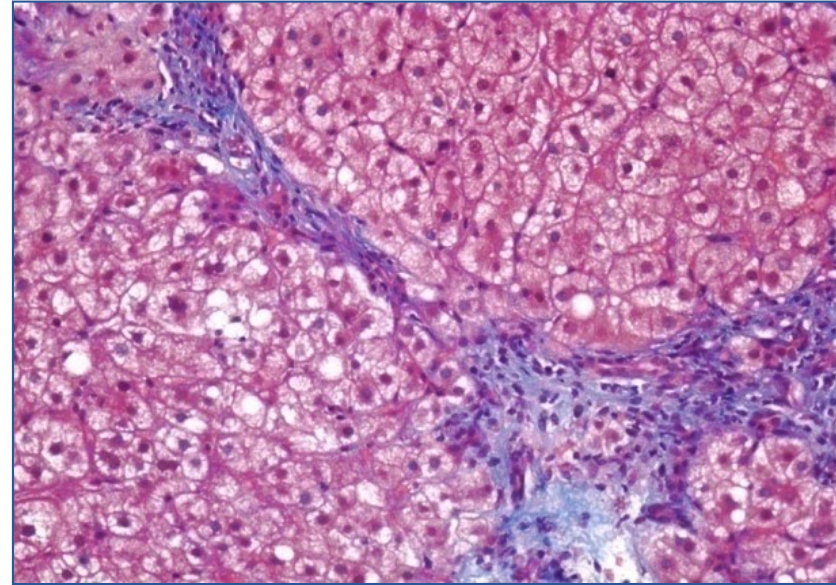
# Definiendo enfermedad hepática avanzada

- Clínico

- *Endoscopia*
- *Imágenes*
- *Examen clínico*
- *Estudios de laboratorio*
- *Marcadores No Invasivos de Fibrosis*

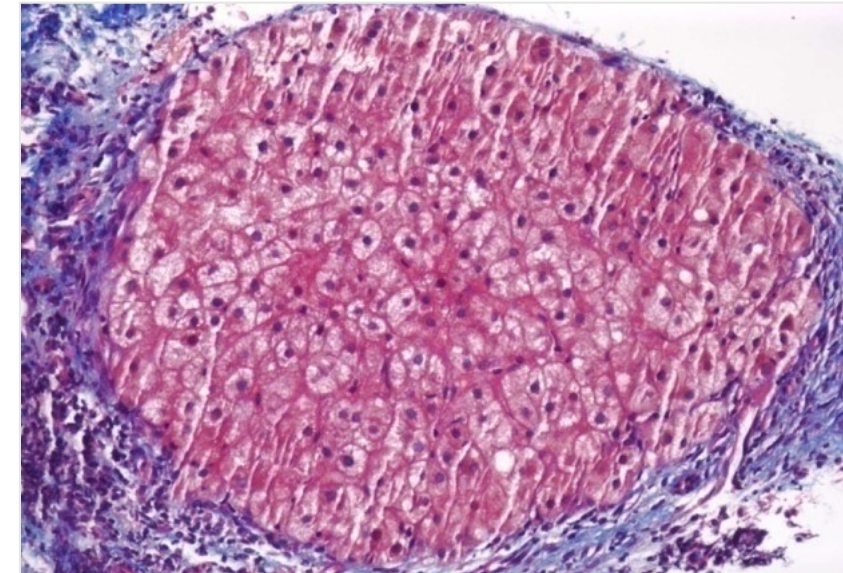
- Histología

- Fibrosis en puente
  - ISHAK 3/6 - 4/6
  - METAVIR 3/4
- Cirrosis
  - ISHAK 5/6 - 6/6
  - METAVIR 4/4

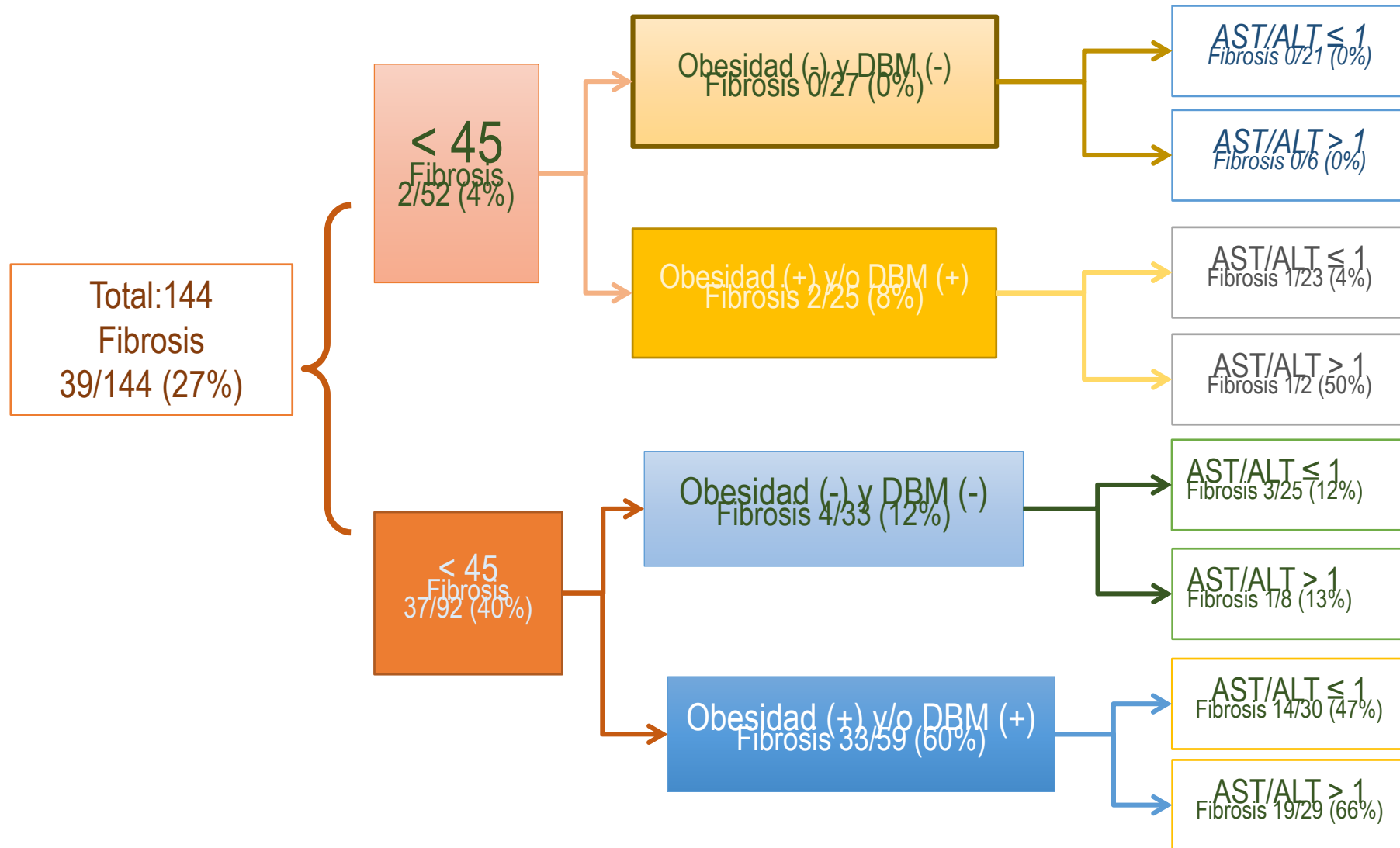


F3

F4



# Predictores de fibrosis severa (3-4)



# Biopsia hepática

DIAGNOSTICO

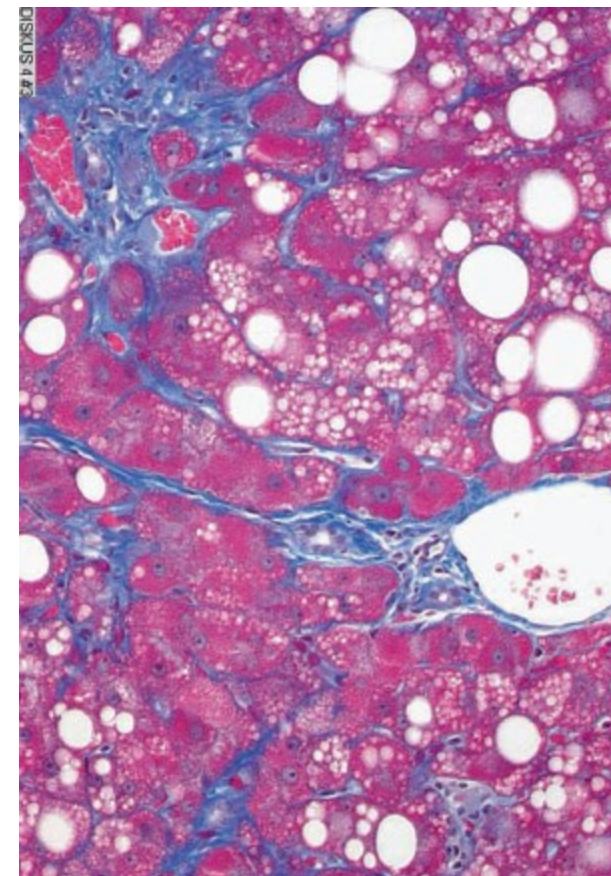
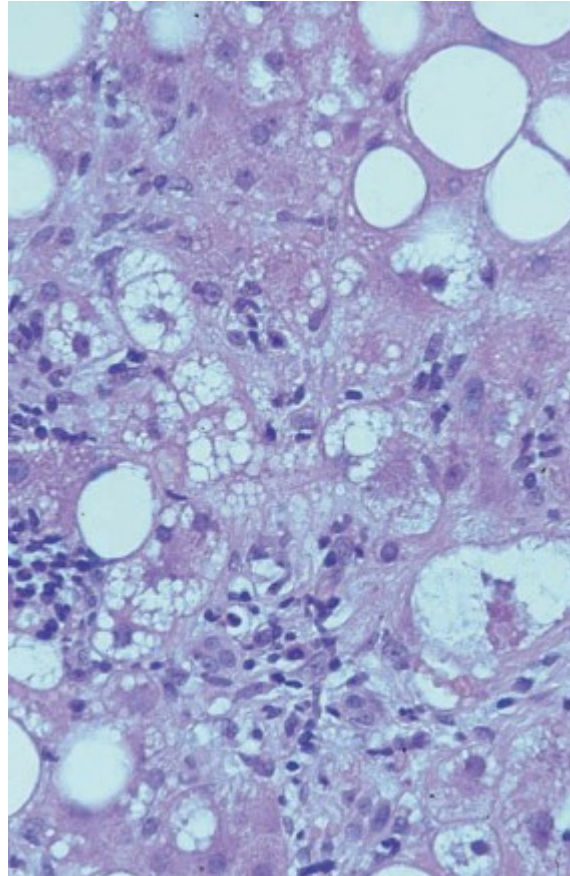
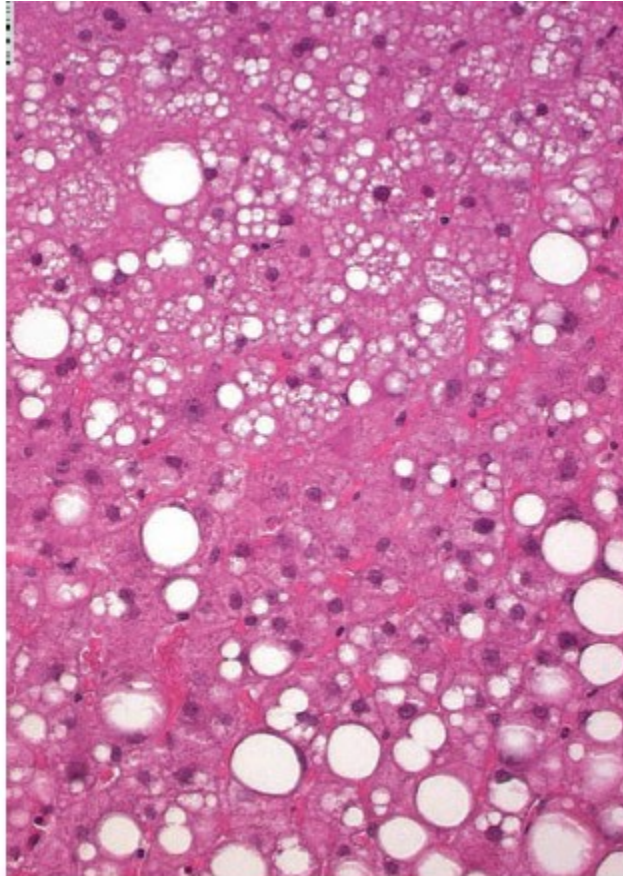
PRONOSTICO

# Histología en NAFLD / NASH

132 casos de hígado graso en 18 años

- **Tipo 1**      **Grasa sola**      **37%**
- **Tipo 2**      **Grasa + Inflamación lobular**      **8%**
- **Tipo 3**      **Grasa + Degeneración balonante**      **14%**
  - **+ fibrosis**
- **Tipo 4**      **Grasa + balonamiento +**      **41%**
  - **Cuerpos de Mallory + mayor fibrosis**

# Progresión en NAFLD / NASH



# Terapia

Cambiar estilo de vida

Evitar o tratar condiciones de riesgo

# Debemos hacer lo que es mejor para el paciente teniendo en cuenta nuestra realidad

Costo Económico  
Costo en calidad de vida  
Costo en soporte social  
Disponibilidad de recursos:

- Diagnostico
- Seguimiento virológico
- Terapia de complicaciones



Grado de fibrosis  
Factores que aceleran progresión  
Acceso a sistema de salud

**FACTOR MEDICO**



# OBJETIVOS DE LA TERAPIA

## MEDICOS

- Curar la enfermedad
- Controlar la enfermedad
- Minimizar las secuelas
- Rehabilitar

## PACIENTE

- Mejorar la calidad de vida
- Disminuir los tiempos de hospitalización
- Reintegro a la vida laboral y familiar

## SOCIEDAD

- Acceso a toda la población
- Oportunidad de atención
- Disminuir costos de salud



