



Contenido destacado del mes diciembre 2019

**Enfermedad hepática por depósito graso asociada a
enfermedad inflamatoria sistémica inmunomediada**

Dras. María Teresa Arias Loste y Coral Rivas Rivas

Mujer de 55 años.

Remitida a consulta de Aparato Digestivo por alteración en pruebas de función hepática desde consulta de Dermatología.

Filiación: trabaja como maestra. Casada, tiene 2 hijos.

Antecedentes personales:

No fumadora, no consumo habitual de alcohol.

Obesidad grado 1 de predominio abdominal desde hace 20 años a raíz de embarazo. HTA bien controlada con enalapril 10 mg diarios. Cifras ocasionales de colesterol total elevado en exámenes rutinarios de salud, sin seguimiento ni tratamiento específicos. No DM tipo 2.

Menopausia hace 6 años sin tratamiento hormonal sustitutivo.

Psoriasis cutánea de reciente diagnóstico en tratamiento tópico y PUVA (terapia fotodinámica)

IQ: fractura accidental tobillo izquierdo.

Exploración física:

Peso: 97 kg; Talla: 172 cm; IMC: 32.8 kg/cm²; Perímetro abdominal: 128 cm.

Presión arterial 130/60 mmHg; Frecuencia cardiaca: 72 lpm;

Normocoloreada. Sin estigmas de hepatopatía.

Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos.

Abdomen sin puntos doloroso, no masas ni visceromegalias. Placas de psoriasis periumbilicales.

Extremidades superiores: placas de psoriasis en codos. Inferiores: sin edemas, con pulsos pedios positivos. Placas de psoriasis en rodillas en resolución.

Pruebas complementarias:

Analítica: Perfil hepático: GPT 83 UI/ml; GOT 62 UI/ml; GGT 253 UI/ml. Resto de parámetros normales.

Perfil lipídico: Colesterol total: 256 mg/dl; HDL 39 mg/dl; no-HDL 217 mg/dl; Triglicéridos 323 mg/dl.

Glucemia normal en ayunas. HbA1c 5.2%. Filtrado glomerular normal

Hemograma: Hemoglobina 14,3 g/dl; 190.000 plaquetas, resto de parámetros dentro de rango normal.

HBsAg negativo. Serología anti-VHC negativa.

Pregunta 1. Cuál de las siguientes sería su sospecha diagnóstica inicial:

1. Hepatotoxicidad mediada por fármacos
2. Hepatitis aguda autoinmune
3. Colangitis biliar primaria
4. Enfermedad hepática por depósito graso
5. Hepatitis aguda viral en resolución

¡ Respuesta correcta!

4. Enfermedad hepática por depósito graso

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés: Non-alcoholic fatty liver disease) constituye hoy en día la primera causa de alteración crónica en las pruebas de función hepática en países industrializados. El NAFLD hace referencia a un acúmulo ectópico de grasa, mayoritariamente en forma de triglicéridos, y que afecta amás del 5% del parénquima hepático. Los factores de riesgo clásicos asociados a la misma son la obesidad y la presencia de resistencia a la insulina o diabetes. En el caso clínico expuesto, nos encontramos ante una mujer con obesidad central tipo 1, hipertensión arterial y dislipemia aterogénica atendiendo al perfil analítico, por lo que cumple criterios clínicos de síndrome metabólico atendiendo a la clasificación ATP-III. La enfermedad hepática por depósito de grasa se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. La prevalencia de obesidad entre los sujetos con NAFLD es superior al 50%, la de dislipemia cercana al 70% y la de síndrome metabólico de un 42%. Entre los grupos de riesgo emergentes, destacan los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMIDs), como los pacientes con hidradenitis supurativa, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis, como es el caso de la paciente descrita. En la población de pacientes con psoriasis, la prevalencia de NAFLD es significativamente mayor que en la población general (47% vs 25%), siendo la psoriasis un factor de riesgo de NAFLD independiente de los factores de riesgo clásicos metabólicos.

Respuesta incorrecta

Inténtelo de nuevo

Para saber más...

1. Younossi ZM, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84
2. Van der Voort EA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):517-24.
3. Gisondi P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):758-64.
4. Duran-Vian C, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Nov;33(11):2131-2136.
5. Aller R, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;41(5):328-349.

Pregunta 2. Respecto al proceso diagnóstico en este caso, señale la respuesta correcta:

1. No es preciso realizar más estudios diagnósticos en esta paciente que van a suponer un gasto adicional y no aportan información relevante ni respecto al diagnóstico ni respecto al pronóstico.
2. Es recomendable la realización de pruebas de diagnóstico no invasivas que permitan la confirmación de la presencia de esteatosis como la ecografía abdominal, la determinación del FLI (Fatty Liver Index) y/o el CAP.
3. Es imprescindible realizar una biopsia hepática, que es el estándar de oro en el diagnóstico de NAFLD, en todo paciente con alteración en pruebas de función hepática y factores de riesgo cardiovascular.
4. El diagnóstico de NAFLD es un diagnóstico clínico que no precisa de confirmación mediante pruebas de imagen si no existen factores de riesgo como la diabetes o el consumo de alcohol.
5. Son correctas las respuestas 2 y 4

¡Respuesta correcta!

2. Es recomendable la realización de pruebas de diagnóstico no invasivas que permitan la confirmación de la presencia de esteatosis como la ecografía abdominal, la determinación del FLI (Fatty Liver Index) y/o el CAP.

Comentario:

Para poder establecer el diagnóstico inicial de NAFLD, se deben cumplir los siguientes criterios: 1. Demostración histológica o mediante prueba de imagen de la presencia de un acúmulo de grasa en el tejido hepático; 2. Descartar un consumo de alcohol significativo (superior a 30 gramos de alcohol diarios en varones ó 20 gramos en el caso de las mujeres); 3. Exclusión de la presencia de otras causas secundarias de esteatosis hepática; 4. Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica concomitantes. El método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la realización de biopsia hepática. Sin embargo, la alta prevalencia en la población general de NAFLD y las limitaciones inherentes a la técnica (fallos en el muestreo, variabilidad inter-observador, costes y morbilidad), desaconsejan su utilización de forma sistemática. Por este motivo, el abordaje inicial en el diagnóstico de NAFLD debe ser a través de herramientas no invasivas. Respecto a la esteatosis, en la práctica clínica habitual la ecografía es la técnica inicial de cribado. Su amplia disponibilidad, bajo coste y sencillez la hacen la técnica ideal como primera aproximación en el diagnóstico de NAFLD.

Comentario:

La esteatosis aumenta la ecogenicidad del hígado que aparece brillante en comparación con la corteza renal y el bazo. La sensibilidad de esta técnica oscila entre el 60-94%, aumentando con el grado de esteatosis, y la especificidad es del 84-95%. La sensibilidad disminuye cuando menos del 33% del parénquima hepático está afectado por acúmulo de grasa, y también en los casos de obesidad mórbida. Existen otras técnicas de diagnóstico por imagen con mayor rendimiento diagnóstico, como la RNM espectroscópica (PDFF) que permite diagnosticar y cuantificar los depósitos de triglicéridos hepáticos incluso en cantidades muy bajas, siendo la técnica con mayor sensibilidad para el diagnóstico de esteatosis. Sin embargo, su coste, disponibilidad y duración limitan su empleo en práctica clínica habitual. Recientemente se ha desarrollado un nuevo parámetro de graduación de la esteatosis conocido como CAP (del inglés controlled attenuation parameter). El CAP mide el grado de atenuación de ultrasonidos que genera la grasa mediante una técnica basada en el control de la vibración en la elastografía de transición. En un metaanálisis reciente se han establecido diferentes puntos de corte para la graduación de la esteatosis (248, 268 y 280 dB/m para >S0, >S1 y >S2). Se debe tener presente que el valor del CAP parece estar sobreestimado en función del IMC, la presencia de diabetes y la etiología NAFLD frente a otras etiologías, fundamentalmente hepatopatía por hepatitis B y C. El “fatty liver index” (FLI) es un algoritmo basado en el perímetro de la cintura, el IMC, los niveles de triglicéridos y la gammaglutamiltransferasa. El FLI, otorga una puntuación del 0 al 100. Los valores <30 descartan la presencia de esteatosis (negative likelihood ratio=0.2), mientras que los valores >60 predicen la presencia de esteatosis (positive likelihood ratio=4.3).

Respuesta incorrecta

Inténtelo de nuevo

Para saber más...

1. Wong VW, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
2. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1022-1030.
3. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006;6:33.
4. Castera L, et al. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(11):666-75.
5. Khov N, et al. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(22):6821-5.

Pregunta 3. Se realiza ecografía hepática a la paciente, que muestra un hígado hiperecogénico sin lesiones ocupantes de espacio. El valor del FLI es de 99.38 (predictor de esteatosis) y se calculan los scores de fibrosis, siendo ambos resultados indeterminados (FIB4: 1.97; NAFLD FS: -0.928). Con estos resultados, ¿cuál cree que sería la actitud a seguir?

1. Alta y remitir para seguimiento a su especialista de referencia.
2. Inicio de tratamiento hipolipemiante, consejo dietético y prescripción de ejercicio físico de forma regular.
3. Contraindicar el uso de estatinas por el elevado riesgo de hepatotoxicidad en este contexto y recomendar manejo de la dislipemia basado en fibratos e inhibidores de la proteína NPC1L1.
4. En sujetos en los que las herramientas de predicción clínica de fibrosis como FIB4 o NAFLD FS tienen un resultado indeterminado, se recomienda la realización de elastometría de transición (Fibroscan) para descartar o confirmar la presencia de fibrosis avanzada.
5. Las respuestas 2 y 4 son correctas.

¡Respuesta correcta!

5. Las respuestas 2 y 4 son correctas.

Comentario:

El predictor principal de morbilidad global y hepática, supervivencia libre de trasplante y mortalidad hepática y global es el grado de fibrosis hepática. En los últimos años se han desarrollado diferentes fórmulas basadas en marcadores serológicos y parámetros clínicos o antropométricos para predecir la presencia de fibrosis avanzada en los enfermos con NAFLD. De éstas, la más ampliamente estudiadas y validadas son el NAFLD fibrosis score y el FIB4. El NAFLD fibrosis score establece un punto de corte para puntuaciones mayores o iguales a 0.676 que permite establecer el diagnóstico de fibrosis avanzada con un VPP del 90%. En el caso del FIB4, un punto de corte >2.67 tiene un VPP del 80%. Como limitación, ambos scores dejan sin clasificar un 15% de los pacientes. Por este motivo, en los pacientes clasificados como indeterminados, deberá implementarse una segunda estrategia diagnóstica, generalmente la elastografía de transición. La elastografía mide la velocidad de propagación de ondas de baja frecuencia a través del parénquima hepático. Esta velocidad está directamente relacionada con el grado de rigidez del tejido. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) y corresponden con el valor medio de 10 mediciones validadas. Las ventajas que aporta esta técnica son la rapidez, la inmediatez en los resultados y la capacidad de realizarse en la propia consulta o a pie de cama en el enfermo hospitalizado.

Respuesta incorrecta

Inténtelo de nuevo

Para saber más...

1. Hagström H, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1265-1273.
2. Vilar-Gomez E, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):443-457.
3. Angulo P, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54.
4. Vilar-Gómez E, et al. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018 Feb;68(2):305-315.
5. Eddowes PJ, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 May;156(6):1717-1730.
6. Petta S, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep;46(6):617-627.
7. Castera L, et al. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1264-1281.
8. Srivastava A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2019 Aug;71(2):371-378.

Pregunta 4. Se realiza Fibroscan y se obtiene un resultado de 6.2 kPa, por lo que se descarta la presencia de fibrosis avanzada y se deriva a la enferma para manejo por parte de Atención Primaria, habiéndose prescrito ejercicio físico regular y dieta hipocalórica. Desde el servicio de Dermatología se ponen nuevamente en contacto con Aparato Digestivo para conocer el riesgo de hepatotoxicidad con los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de la psoriasis. Señale la respuesta falsa a este respecto:

1. El metotrexate está contraindicado en esta paciente por el elevado riesgo de fibrosis y hepatotoxicidad grave, que es dependiente del tiempo de empleo y la dosis usada.
2. Los fármacos anti-TNF no están de entrada contraindicados en sujetos con NAFLD.
3. Los sujetos con NAFLD, especialmente aquellos con obesidad, parecen tener predisposición para el desarrollo de hepatotoxicidad mediada por determinados fármacos, por lo que se recomienda su empleo con cautela.
4. Se debe emplear con precaución el metotrexate en los pacientes con NAFLD por su potencial esteatogénico. Su uso debe evitarse en aquellos pacientes que asocien otros factores de riesgo de hepatopatía avanzada como obesidad, DM tipo 2 o consumo perjudicial de alcohol.
5. Las respuestas 2 y 3 son ciertas.

¡Respuesta correcta!

1. El metotrexate está contraindicado en esta paciente por el elevado riesgo de fibrosis y hepatotoxicidad grave, que es dependiente del tiempo de empleo y la dosis usada.

Comentario:

La relación entre NAFLD y daño hepático mediado por fármacos (DILI) es bidireccional. Por un lado, existen fármacos capaces de desencadenar daño hepático mediado por el depósito de grasa en el hepatocito. Entre estos fármacos destacan los corticoides, la amiodarona, el ácido valproico, el tamoxifeno o el metotrexate. Este último fármaco, no ha demostrado una relación clara con el riesgo de fibrosis en estos pacientes. Los datos en la literatura son contradictorios a este respecto, probablemente debido a una inadecuada recogida de factores de riesgo de fibrosis, como la obesidad, la diabetes o el consumo perjudicial de alcohol en las series de pacientes con metotrexate recopiladas. Por este motivo, parece razonable intentar evitar este fármaco en estas poblaciones de riesgo. En segundo lugar, estudios recientes apuntan a una predisposición a la aparición de DILI en sujetos con NAFLD conocido. Por este motivo, se recomienda que el empleo de fármacos con hepatotoxicidad conocida en población general, como el paracetamol o antibióticos como la amoxicilina-clavulánico, sean empleados con cautela en esta población, sin que esté contraindicado por ello su empleo en los pacientes con NAFLD. Por último, algunos fármacos empleados en el manejo de la psoriasis como los tratamientos basados en el bloque del TNF-alfa, no solo no están contraindicados a priori en los sujetos con NAFLD, sino que existen algunos estudios en la literatura con datos indirectos que apoyan un potencial beneficio desde el punto de vista hepático.

Respuesta incorrecta

Inténtelo de nuevo

Si quieres saber más...

- Maybury CM, et al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. Br J Dermatol. 2014 Jul;171(1):17-29.
- Lammert C, et al. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;17(13):2814-2815.
- Bessone F, et al. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov;48(9):892-913.
- Campanati A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. J Gastroenterol. 2013 Jul;48(7):839-46.



Ha finalizado el caso clínico

Enfermedad hepática por depósito graso asociada a enfermedad inflamatoria sistémica inmunomediada aguda

Dras. María Teresa Arias Loste y Coral Rivas Rivas