

DOCUMENT DE POSICIONAMENT

Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic

Llorenç Caballería, Joan Saló, Annalisa Berzigotti, Ramón Planas, Carme Vila, Carlos Huertas, Miquel Torres, Pere Torán, Joan Caballería.



Societat
Catalana de
Digestologia

A·C·M·S·C·B



L'Acadèmia



2014



RECOMANACIONS PEL MANEIG DEL FETGE GRAS NO ALCOHÒLIC

Llorenç Caballeria^{1,2}, Joan Saló³, Annalisa Berzigotti^{2,4}, Ramón Planas^{2,5}, Carme Vila⁶, Carlos Huertas⁷, Miquel Torres⁸, Pere Torán^{1,2}, Joan Caballeria^{2,9}.

(1) Unitat de Suport a la Recerca (USR) Metropolitana Nord. IDIAP Jordi Gol, Barcelona; (2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III; (3) Servei de Digestiu, Hospital de Vic, Barcelona; (4) Laboratori d'Hemodinàmica Hepàtica, Unitat d'Hepatologia, Hospital Universitari Clínic, IDIBAPS, Barcelona; (5) Servei de Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; (6) Institut Universitari Quirón Dexeus, Barcelona; (7) Servei de Digestiu, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona; (8) Servei Medicina Interna, Fundació Hospital Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona; (9) Unitat d'Hepatologia, Hospital Universitari Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

DEFINICIÓ

El fetge gras no alcohòlic (FGNA) es caracteritza per l'acumulació d'àcids grassos lliures i triglicèrids en el citoplasma dels hepatòcits, preferentment en forma de grans vacuoles de greix, en pacients sense un consum tòxic d'alcohol (≤ 3 UBE/d en homes i ≤ 2 UBE/d en dones) i no associat a altres malalties hepàtiques. Tot i que, en general, el FGNA segueix un curs benigne, un subgrup d'aquests pacients poden presentar una esteatohepatitis no alcohòlica (EHNA), que es caracteritza per la presència de degeneració hidròpica dels hepatòcits i inflamació lobular amb o sense fibrosi perisinusoidal, que pot progressar a cirrosi i carcinoma hepatocel·lular i ser causa de mort per hepatopatia.

El FGNA és la primera causa d'hepatopatia en el món occidental, amb una prevalença del 20-30% i va en augment en relació amb l'increment de l'obesitat i de la diabetis tipus 2.

ETIOLOGIA

Els factors etiològics que s'associen a la presència de FGNA es classifiquen en primaris, que són els més importants i estan relacionats amb els diferents components que conformen la síndrome metabòlica (SM): obesitat, diabetis tipus 2, dislipèmia. El FGNA seria el component hepàtic de la SM. La resistència a la insulina seria l'alteració determinant de l'esteatosi i aquesta, amb el concurs d'altres elements, dels trastorns inflamatoris (IL-6, TNF α) i estrès oxidatiu, de l'aparició d'EHNA i fibrosi. Els factors secundaris són menys freqüents, i estan relacionats amb el consum de certs fàrmacs (corticoides, estrògens, amiodarona, tamoxifè), entre d'altres, cirurgia bariàtrica, nutrició parenteral, malalties metabòliques congènites i altres tòxics. En la pràctica clínica molts pacients amb FGNA tenen obesitat, diabetis tipus 2 o dislipèmia com a factor etiològic, sent freqüent l'associació de diversos factors.

MANIFESTACIONS CLÍNiques I DE LABORATORI

En general és una malaltia asimptomàtica i habitualment es manifesta com astènia, debilitat i, ocasionalment, poden referir molèsties i/o dolor a l'hipocondri dret. L'exploració física pot ser normal o detectar obesitat o hepatomegalia tova i indolora.



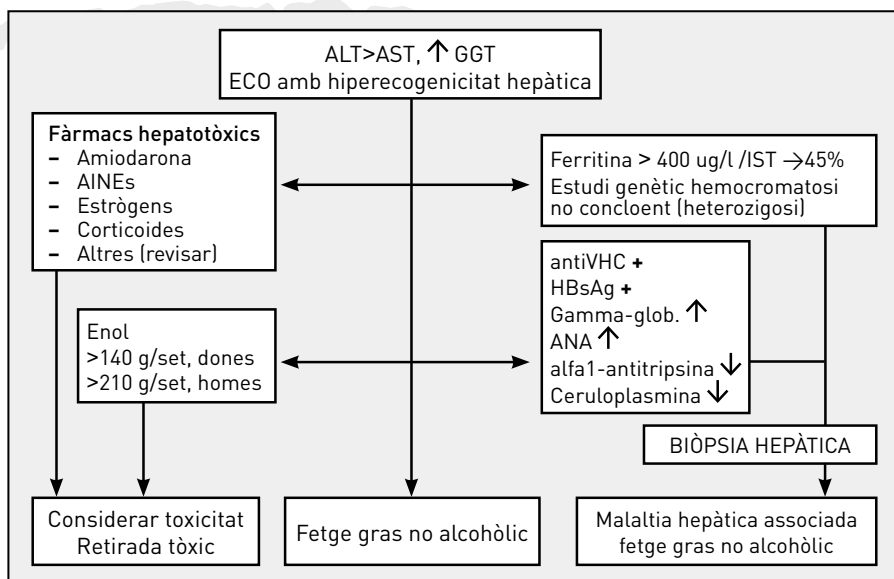
Analíticament la majoria del malalts presenten una discreta alteració de les proves de funció hepàtica quan es sol·licita una analítica general per qualsevol motiu. La hipertransaminasemia lleu o moderada és la principal troballa en els pacients amb FGNA. De vegades cursen amb discreta elevació dels marcadors de colèstasi (GGT i fosfatasa alcalina) i d'altres amb augment moderat de la ferritina i de l'índex de saturació de la transferrina.

Altres vegades la malaltia es manifesta en una ecografia quan aquesta es demana per l'alteració de l'analítica o bé per qualsevol altre motiu.

DIAGNÒSTIC

Davant d'un pacient amb alteració de l'ALT, presència d'esteatosi en l'ecografia abdominal en el context d'un pacient amb SM, el primer que s'haurà de descartar és la presència d'altres hepatopaties, com ara, tòxiques, víriques, autoimmunes i metabòliques. En cas d'excloure aquestes hepatopaties, estarem davant d'un pacient amb un probable FGNA. En aquests casos, el més adequat és adoptar una sèrie de mesures higiènico-dietètiques durant 4 a 6 mesos i veure com evoluciona l'analítica. De manera que si el pacient millora farem controls periòdics; en cas de continuar igual s'hauran de derivar per fer una biòpsia o bé mitjançant les eines diagnòstiques actuals, estudiar si el pacient presenta fibrosi i, en funció de la gravetat de la mateixa, plantejar si s'ha de derivar o no a un centre hospitalari.

Figura 1 ▶ Diagnòstic del FGNA



ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartat aminotransferasa;
GGT: gamma glutamiltransferasa; ANA: anticossos antinuclears

DIAGNÒSTIC DE FIBROSI EN EL FGNA

Diagnòstic invasiu

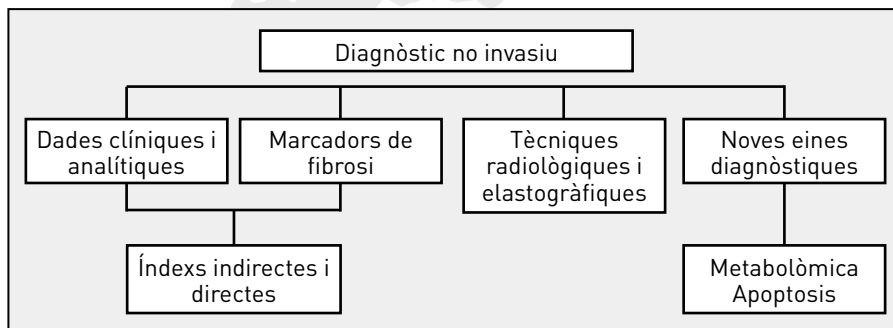
La biòpsia hepàtica continua sent el mètode d'elecció per diagnosticar el FGNA i l'únic capaç de distingir entre el fetge gras simple i l'EHNA. A més, permet classificar la malaltia d'acord al grau d'activitat (grau d'inflamació i de dany cel·lular) i la intensitat de la fibrosi, el que permetrà establir el pronòstic.

Per tal d'unificar criteris un grup d'experts varen establir un índex d'activitat (NAS score) que inclou l'esteatosi (0-3), la inflamació lobular (0-3) i la degeneració hidròpica dels hepatòcits (0-2), de manera que un índex ≥ 5 fa el diagnòstic de certesa d'EHNA, mentre que un índex ≤ 3 exclou aquest diagnòstic. Donat que la fibrosi és la lesió que més condiciona el pronòstic, també s'ha establert una graduació en 4 estadis de fibrosi: 1 pericel·lular, 2 portal, 3 amb ponts i 4 cirrosi.

Diagnòstic no invasiu

En els darrers anys s'han desenvolupat diferents proves d'imatge i elastogràfiques i nombrosos marcadors serològics que pretenen diagnosticar i quantificar el FGNA, així com poder predir l'existència d'EHNA o fibrosi avançada. Un bon marcador ha de ser fàcil de realitzar, tenir un baix cost i sensibilitat i especificitat apropiades, sent la millor manera d'avaluació del test l'anàlisi de les corbes ROC i l'àrea sota la corba (AUROC), què avalua la probabilitat de trobar un resultat positiu veritable enfront d'un resultat positiu fals. Quant l'AUROC és superior a 0,80 es considera que té una bona precisió.

Figura 2 ▶ Diagnòstic no invasiu de fibrosi hepàtica



Proves d'imatge

Proves d'imatge convencionals

Taula 1 ▶ Proves d'imatge en el diagnòstic del FGNA

PROVA	AVANTATGES	INCONVENIENTS
Ecografia abdominal	Millor tècnica d'imatge pel diagnòstic d'esteatosi. Accesible, fàcil de realitzar, baix cost.	No diagnòstic esteatosi lleu <30% dels hepatòcits. Variabilitat interobservador. Obesitat i gas intestinal. Precisió limitada per la detecció de fibrosi associada.
TAC	Fàcil de realitzar. Rendiment diagnòstic similar a l'ecografia.	Menys accessible, cost elevat. Diagnòstic esteatosi lleu <30% dels hepatòcits. Variabilitat entre equips. Irradiació del pacient.
RM	Diagnòstica esteatosi >15% dels hepatòcits. No utilitza radiacions.	Poc accessible, cost molt elevat. Diagnòstic esteatosi <15%. Variabilitat entre equips. Presència d'artefactes metal·lics.
Espectroscòpia per RM	La quantificació d'esteatosi es correlaciona amb l'esteatosi histològica. Diagnòstica esteatosi >5% dels hepatòcits. Determina canvis ($\geq 0.5\%$) amb la pèrdua de pes.	Cost molt elevat. No disponible en la majoria de centres. Incapacitat de quantificar la inflamació i fibrosi.

Ecografia (US). És la prova d'imatge de primer nivell en cas de sospita diagnòstica de FGNA a causa del seu baix cost, seguretat, accessibilitat i repetibilitat. Els signes diagnòstics d'esteatosi inclouen a) aspecte hiperecogènic (brillant) del fetge, que resulta més evident en comparació de l'aspecte del parènquima renal o esplènic; b) atenuació de la transmissió dels ultrasons als segments posteriors del fetge i c) disminució de visualització de les parets de l'arbre vascular intrahepàtic i de la vesícula biliar. El rendiment de l'US per diagnosticar esteatosi varia considerablement entre estudis (sensibilitat: 60-94%; especificitat: 66-95%), principalment a causa de la seva baixa sensibilitat per diagnosticar esteatosi lleu (<30% dels hepatòcits).

Tomografia Computeritzada (TC). Permet diagnosticar esteatosi hepàtica sense emprar mitjà de contrast. La TC té un bon rendiment per diagnosticar esteatosi >30% (sensibilitat 73-100% i especificitat 95-100%), essent semblant al de l'US.

Ressonància Magnètica (RM). No utilitza radiació ionitzant i té poques contraindicacions. L'estudi, que en l'actualitat és molt ràpid i no requereix administració de contrast, permet diagnosticar esteatosi >15% amb alta fiabilitat.

Espectroscòpia per RM de l'hidrogen. És la més exacta disponible per quantificar de forma no invasiva l'esteatosi hepàtica. La quantificació de l'esteatosi obtinguda per aquesta tècnica es correlaciona estretament amb l'esteatosi histològica i pot diagnosticar nivells de contingut hepàtic en triglicèrids >5%; a més és fiable per determinar canvis ($\geq 0.5\%$) en el grau de l'esteatosi després de disminució del pes.



Mètodes elastogràfics

Taula 2 ▶ Proves elastogràfiques en el diagnòstic de fibrosi en el FGNA

PROVA	AVANTATGES	INCONVENIENTS	AUROC
Elastografia de transició (ET)	Bon rendiment pel diagnòstic fibrosi severa i cirrosi. Prova fàcil i ràpida	Rendiment diagnòstic inferior en fibrosi moderada. Limitada amb IMC >30	Fibrosi lleu (7 kPa) * 0,84-0,88 Fibrosi severa (8.7 kPa) * 0,91-0,93 Cirrosi (10.3 kPa) * 0,95-0,99
ARFI	Incorpora un ecògraf. Rendiment diagnòstic de fibrosi severa i cirrosi similar a ET. Aplicabilitat en pacients obesos superior a ET.	Falta d'estandardització de la tècnica amb valors de <i>cut-off</i> reduïts per fibrosi severa i cirrosi, que pot induir a error diagnòstic. Experiència limitada.	Fibrosi severa o cirrosi 0,90
Elasto RM	Excel·lent rendiment diagnòstic de fibrosi en pacients amb FGNA/EHNA. Aplicabilitat en obesos.	Falta d'estandardització de la tècnica. Experiència limitada. Poca disponibilitat.	Fibrosi lleu o moderada 0,99 Fibrosi severa o cirrosi 1,00

* Valors orientatius d'acord a la literatura i pendents de validar a la població espanyola

Els mètodes elastogràfics permeten quantificar la rigidesa dels teixits, el component principal dels quals en el fetge és la fibrosi.

L'elastografia de Transició. (ET, FibroScan[®], Echosens, França) mesura per ultrasons la velocitat de propagació d'una ona mecànica expressada en quilo Pascals (kPa). A major velocitat de propagació, major rigidesa del teixit. A nivell hepàtic, la velocitat de propagació de l'àrea explorada està relacionada amb el grau de fibrosi present en el parènquima.

En pacients amb FGNA/EHNA l'ET té una aplicabilitat menor que en altres hepatopaties, en gran part degut a l'atenuació de l'ona elàstica per part del greix subcutani en malalts amb un IMC >30. Els resultats procedents dels estudis amb la sonda XL, que permet una major penetració de l'ona, demostren una millora del rendiment diagnòstic i permetrà poder fer l'ET en aquests malalts. El rendiment diagnòstic per diagnosticar fibrosi significativa (definida com fibrosi almenys perisinusoidal i portal/periportal) és inferior a la reportada en pacients amb hepatopatia per altres etiologies (AUROC 0.84-0.88). En canvi, el rendiment és bo per diagnosticar fibrosi greu (AUROC 0.91-0.93), i òptim per diagnosticar cirrosi (AUROC 0.95-0.99). Els valors de tall per avaluar la fibrosi són inferiors als de malalts amb infecció crònica del virus C (Taula 2). Per aquests motius, hem de recomanar prudència ja que aquests valors poden variar considerablement en diferents poblacions i es necessiten estudis de validació en la nostra població per veure quins serien els millors valors.



Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) Aquest mètode de sonoelastografia s'implementa en un equip ecogràfic tradicional (Siemens ACUSON S2000) i permet posicionar la zona d'interès sota control visual. La seva aplicabilitat en pacients obesos és superior a la de l'ET, i en els estudis disponibles fins avui la seva fiabilitat per diagnosticar fibrosi greu o cirrosi en pacients amb FGNA sembla similar a la d'ET (AUROC 0.90).

Elastografia per Ressonància Magnètica (MRE) És un nou mètode capaç d'estudiar les propietats elàstiques en una regió d'interès del parènquima hepàtic. Per mitjà d'una seqüència específica, permet mesurar la propagació de les ones mecàniques (vibracions de baixa freqüència generades externament per un *driver* i transmeses al pacient a través d'una banda posicionada en la part dreta del tòrax), que es visualitzen en forma d'un elastograma quantitatiu (expressat en kPa). La seva fiabilitat per diagnosticar fibrosi hepàtica greu és superior al 85% i propera al 100% per descartar l'existència de fibrosi. A més, el mesurament simultani de rigidesa hepàtica i esplènica s'ha demostrat d'utilitat per diagnosticar hipertensió portal.

Marcadors serològics

Taula 3 ▶ Marcadors serològics del FGNA

TEST	MARCADORS	OBJECTIUS
OWL Liver Test	Perfil metabòlic (lípidis)	Distinció entre FGNA i EHNA
CK-18	Fragments de citoqueratina	Distinció entre FGNA i EHNA
EFL Score	AH, TIMP-1, P3NP	Distinció fibrosi
NAFLD Fibrosis Score	Edat, IMC, glicèmia, plaquetes, albúmina i quocient AST/ALT	Distinció fibrosi

EHNA: Esteatohepatitis; CK-18: Fragments de citoqueratina 18; EFL: *Enhanced liver fibrosis*; AH: Àcid hialurònic; TIMP-1: Inhibidor de les metaloproteinases; P3NP: Pèptid terminal del procòlagen 3. IMC: Índex de massa corporal

Marcadors de FGNA

La presència de factors de risc coexistents com diabetis, SM i obesitat amb elevació de les transaminases (sobretot l'ALT) augmenta les possibilitats de presentar FGNA com a causa de l'augment de l'ALT. No obstant, tot i que l'ALT és un test útil no és vàlid per predir la presència de FGNA atès que pot cursar amb ALT normal. La combinació de marcadors serològics i alguna tècnica d'imatge millora el rendiment diagnòstic.

Marcadors d'EHNA

La diferenciació entre FGNA i EHNA té implicacions pronòstiques i no es poden diferenciar mitjançant els signes clínics i els símptomes, pel que s'han avaluat nombrosos marcadors sèrics per predir l'existència d'EHNA. És ben conegut que l'apoptosi juga un paper fonamental en la patogènia de l'EHNA. Entre els diferents marcadors d'apoptosi, la citoqueratina 18 (CK-18) és un dels biomarcadors més



prometedors en la detecció no invasiva de l'EHNA. Els nivells plasmàtics de la CK-18 estan significativament augmentats en malalts amb EHNA en comparació amb malalts amb FGNA. Aquestes observacions s'han pogut reproduir en altres estudis i en un recent metaanàlisi s'ha observat que els nivells plasmàtics de CK-18 tenen una sensibilitat del 78%, una especificitat del 86% i una AUROC de 0,82 per identificar EHNA en pacients amb FGNA. No obstant, aquest anàlisi encara no està comercialment disponible.

Recentment un grup espanyol ha desenvolupat un test no invasiu basat en la metabòlica que permet avaluar la progressió del FGNA, el OWL Liver Test. Els autors varen estudiar el perfil metabòlic de 467 pacients amb biòpsia hepàtica (90 normal, 246 amb FGNA i 131 amb EHNA) i van observar que el perfil metabòlic depenia de l'IMC suggerint que el mecanisme patogènic del FGNA podia ser diferent segons el nivell individual del grau d'obesitat, i que permetia diferenciar entre EHNA i FGNA. Mitjançant un model multivariant van poder separar els pacients amb i sense EHNA amb una bona especificitat i sensibilitat. El test ja està validat i comercialitzat i en aquests moments es troba en fase de difusió.

Marcadors de fibrosi avançada

El *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) *Score* es va avaluar en més de 1.000 pacients, incloent 61 amb FGNA, combinant l'edat i la determinació dels nivells de tres proteïnes del recanvi de la matriu cel·lular (àcid hialurònic, TIMP-1 i P3NP). L'AUROC per fibrosi avançada va ser del 0,87, augmentant a 0,9 quan el mateix sistema de puntuació, excloent l'edat, es va aplicar a 196 pacients. La limitació d'aquest estudi és la cohort relativament petita estudiada de pacients amb FGNA.

El *NAFLD Fibrosis Score* és el sistema de puntuació més estudiat. L'índex inclou sis variables fàcils d'obtenir (edat, IMC, glucèmia, recompte de plaquetes, albúmina i la relació AST/ALT) i es calcula emprant la fórmula publicada (<http://naflscore.com>). En una metaanàlisi de 13 estudis incloent 3.064 pacients, el *NAFLD Fibrosis Score* va presentar una AUROC de 0,85 en la predicció de fibrosi avançada (fibrosi en ponts o cirrosi), de manera que una puntuació $<-1,455$ va tenir una sensibilitat del 90% i una especificitat del 60% per excloure fibrosi avançada, mentre que una puntuació $>0,676$ va tenir una sensibilitat del 67% i una especificitat del 97% per identificar la presència de fibrosi avançada.

FGNA i malaltia cardiovascular (MCV)

El FGNA es relaciona de forma molt estreta amb la MCV, sobretot amb l'engruïment de la capa íntima-mitjana de l'artèria caròtida com a manifestació de la presència d'ateromatosi subclínica. Hi ha una certa heterogeneïtat en els articles publicats perquè hi ha factors implicats que no són fixos. Els criteris d'arteriosclerosi subclínica també són variables i no hi ha encara suficients dades que permetin saber si l'associació de FGNA i episodis cardiovasculars es podrien traslladar a la taxa de mortalitat.

Malgrat aquestes limitacions, l'associació de FGNA amb la MCV s'ha de tenir en compte i ha de tenir traducció en la pràctica clínica diària. La detecció d'un subjecte amb FGNA ha d'alertar sobre l'existència d'un major risc cardiovascular i hem de ser més actius en la cerca de la prevenció primària, cosa que implica fer proves de detecció de l'arteriosclerosi subclínica. Les més útils són l'ecografia carotídia, l'índex turmell-braç, i la TAC i RM d'alta resolució per a la detecció de plaques ateromatoses.



TRACTAMENT DEL FGNA

Donat que no es coneix del tot la patogènia de la malaltia no hi ha un tractament específic. Per això s'han d'aplicar mesures generals relacionades amb els canvis d'estil de vida (dietètics i activitat física) i tractar els factors associats.

Taula 4 ▶ Tractament del FGNA

DIANA TERAPÈUTICA	TRACTAMENT	CONSIDERACIONS	RECOMANACIONS
Obesitat	Dieta hipocalòrica + exercici físic	Millora el FGNA/EHNA amb descens de les transaminases i millora la sensibilitat a la insulina	Principal recomanació. Dietes amb grases mono i poliinsaturades i pobres amb hidrats de carboni
	Cirurgia bariàtrica	Millora el FGNA/EHNA	Pacients amb obesitat mòrbida que no respon a dieta
Diabetes i resistència a la insulina	Metformina	Descens de les transaminases. No millora l'EHNA	FGNA amb diabetis tipus 2. No recomanat a EHNA
	Pioglitazona	FGNA sense diabetis millora l'esteatosi i l'EHNA però no la fibrosi. Causa increment de pes	EHNA amb diabetis tipus 2
Dislipèmia	Estatines	Poden provocar augment de les transaminases	FGNA amb dislipèmia. No recomanat a EHNA
Estrès oxidatiu i inflamació	Vitamina E	Millora les transaminases i el FGNA/EHNA. No millora la fibrosi. Contraïndicat en pacients amb anticoagulants, estrògens o en risc de trombosi	EHNA sense diabetis
	Pentoxifilina	Milloria de les transaminases i de les alteracions histològiques. No RCT	A considerar en estudis controlats a llarg termini
	Àcid ursodeoxicòlic	No millora histològica	No recomanant pel FGNA
Fibrosi	IECAs	Milloreu la fibrosi	FGNA/EHNA amb HTA

RCT: estudis controlats i aleatoritzats

Tractament dietètic

El tractament de l'obesitat s'ha mostrat eficaç en el FGNA tant en adults com en adolescents. És important perdre pes, ja que s'ha comprovat que aquesta mesura millora la RI i redueix la xifra de transaminases. Consisteix en una pèrdua progressiva de pes mitjançant una dieta equilibrada amb l'objectiu de perdre un 10% en els primers 6 mesos a un ritme de 0,5-1 kg per setmana. Una pèrdua de pes ràpida mitjançant una dieta molt estricta és contraproduent, ja que es produeix una mobilització dels àcids grassos lliures del teixit adipós al fetge, el qual també es veu privat de proteïnes i d'altres nutrients essencials, provocant un augment de l'esteatosi i empitjorament de les lesions.



Els àcids grassos poliinsaturats (PUFA), especialment els n3PUFA tenen un important paper protector per la prevenció i tractament de l'EHNA i, per contra, els n6PUFA es relacionen amb FHNA. Així, una relació n6PUFA/n3PUFA augmentada podria estar implicada en promoure la necroinflamació en aquests pacients. Per tant, els suplementes de n3PUFA en la dieta tenen un efecte protector en el FGNA si bé la seva dosi òptima no es coneix.

Recentment s'ha observat que els àcids grassos monoinsaturats, essencials en la dieta mediterrània, juguen un paper rellevat en el FGNA. En aquest sentit, estudis recents han mostrat com aquesta dieta, constituïda en un 40% d'àcids grassos monoinsaturats i un 40% d'hidrats de carboni ha representant un descens important de la grassa intrahepàtica, millorant no només el risc de la malaltia hepàtica sinó també del risc cardiovascular associat en aquests malalts.

Habitualment els pacients amb sobrepès i obesitat acostumen a consumir productes additius com ara, sucre, fructosa, begudes *light* que provoquen un augment dels triglicèrids, poden induir resistència a la insulina, augment de la permeabilitat intestinal afavorint l'endotoxemia i, per tant, provocar inflamació i empitjorament de l'esteatosi, essent per tant una bona mesura desaconsellar el seu consum.

Es recomana abstinència d'alcohol si bé alguns estudis suggereixen que un consum molt moderat de vi, menys d'un got al dia, podria tenir un efecte protector, ja que sembla millorar la RI i els factors relacionats amb la SM.

Activitat física

L'activitat física té un efecte beneficiós sobre el greix hepàtic inclús amb absència de pèrdua de pes o amb un descens mínim. La intensitat i la durada de l'activitat física requerides per disminuir el greix hepàtic no estan establerts. Semblaria raonable recomanar la pràctica d'un exercici aeròbic, és a dir, caminar o córrer durant un període de temps entre 30-45 minuts almenys 4 dies per setmana.

Tractament farmacològic

Obesitat

Hi ha pocs estudis amb orlistat i els seus resultats no demostren un benefici evident. En canvi, la cirurgia bariàtrica en els malalts amb obesitat mòrbida s'associa a una millora dels paràmetres tant analítics com histològics i es manté si no recuperen el pes. La col·locació d'un baló intragàstric també provoca una milloria, si bé aquesta, sol ser en la majoria dels casos transitòria.

Dislipèmia

Les estatinés són medicaments segurs per a pacients amb malalties hepàtiques, incloent el fetge gras ja sigui amb esteatosi o esteatohepatitis. Encara que les estatinés poden provocar elevacions en els enzims hepàtics, en molt poques ocasions són causa de toxicitat hepàtica. En canvi, són altament eficaces en el tractament de la dislipèmia i, per tant, el seu ús està indicat en pacients dislipèmics amb fetge gras. Les mateixes consideracions es poden aplicar als fibrats per a pacients amb hipertriglicèridèmia aïllada.



DM 2 i resistència a la insulina

La frontera entre la RI i l'aparició de DM2 és tènue. En pacients amb fetge gras i amb glicèmies basals per damunt de la normalitat sense milloria amb dieta, cal establir amb precisió el diagnòstic de diabetis i iniciar tractament amb hipoglucemiants. No obstant, l'evolució de la malaltia hepàtica dependrà sobretot del control adequat de la glicèmia independentment del tractament que s'utilitzi. Els fàrmacs més estudiats són la metformina i les glitazones (tiatzolidindiones).

La metformina pot millorar l'alteració dels enzims hepàtics però no és eficaç sobre les lesions histològiques, pel que s'hauria de restringir a pacients amb DM2 i per aquesta indicació.

Les glitazones són antidiabètics que actuen incrementant la sensibilitat a la insulina i en pacients amb fetge gras sense DM2 milloren els nivells de transaminases, l'esteatosi i l'esteatohepatitis, però no tenen efecte sobre la fibrosi. La pioglitazona ha estat recomanada per l'AASLD per a pacients amb EHNA sense DM2 ni cap altra malaltia hepàtica concomitant. Tanmateix, aquesta recomanació hauria de ser matisada ja que no té en compte la durada de tractament, que hauria de ser indefinida, ni que l'evidència no es basa en estudis amb gran nombre de pacients. D'altra banda, cal considerar que en la majoria d'estudis en pacients amb fetge gras sense DM2, la pioglitazona s'associa a un increment de pes considerable en els pacients tractats.

Estrès oxidatiu, inflamació i fibrosi

La pentoxifilina és un fàrmac amb efecte anti-TNF i és un dels pocs tractaments específics per a l'hepatitis alcohòlica greu. Per aquest motiu, s'ha provat en pacients amb FGNA. L'administració de pentoxifilina s'associa a una milloria dels nivells dels enzims hepàtics i també de les alteracions histològiques inflamatòries. El nombre de pacients tractats és baix i sense grups control, pel que no hi ha prou evidència per a recomanar pentoxifilina en pacients amb FGNA.

La vitamina E administrada a dosi de 800 mg/dia durant 96 setmanes s'associa a millora dels enzims hepàtics, de l'esteatosi i inflamació en pacients amb FGNA amb EHNA, però no millora la fibrosi. Aquests resultats estan en consonància amb les troballes d'altres estudis previs, encara que no tan extensos. L'AASLD recomana aquest tractament en pacients amb EHNA, sense diabetis i absència de malaltia hepàtica avançada. Per tant, la seva indicació hauria de ser individualitzada amb control estricte i preferentment en malalts amb confirmació histològica.

L'àcid ursodeoxicòlic, ja sigui considerat com hepatoprotector o antioxidant, no ha demostrat eficàcia sobre paràmetres histològics en estudis prou ben dissenyats en pacients amb FGNA.

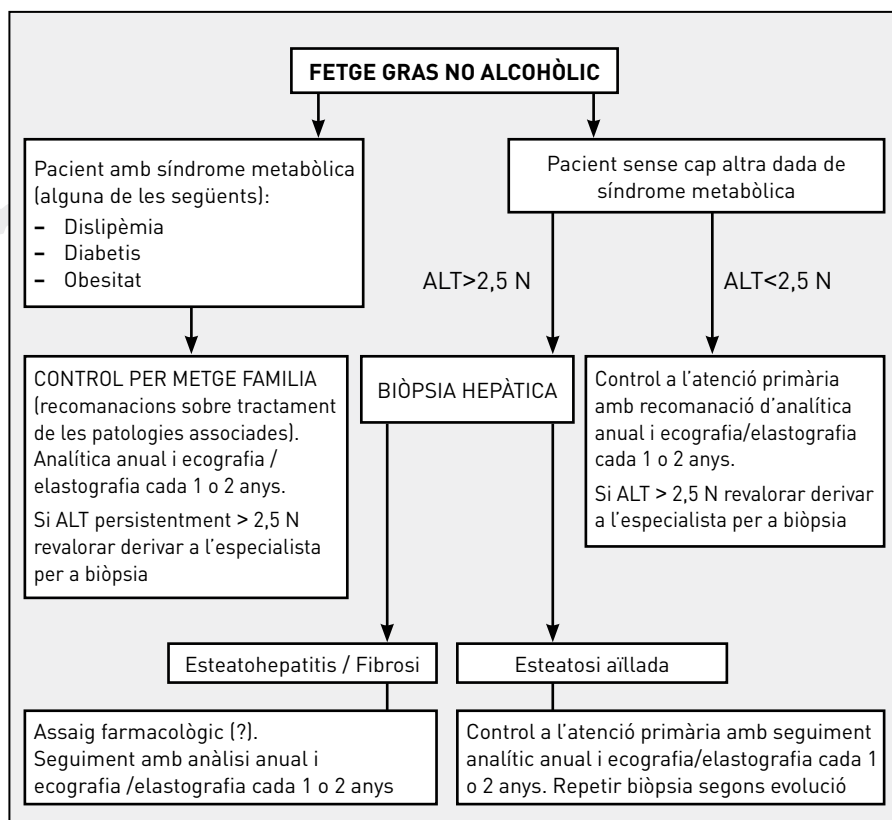
Finalment, s'ha provat l'ús de losartan i del telmisartan en base a la implicació del sistema renina-angiotensina en el desenvolupament de la fibrosi hepàtica que s'associa a l'EHNA. Encara que s'han tractat pocs malalts sembla que la seva administració millora la fibrosi.



ACTITUD I SEGUIMENT DAVANT D'UN MALALT AMB FGNA

Un cop fet el diagnòstic de la malaltia l'actitud a seguir dependrà de la gravetat de la mateixa. Aquesta ve determinada per les xifres de les transaminases, especialment de l'ALT. En general, aquests malalts han de ser controlats a l'assistència primària fent controls analítics anuals i proves d'imatge, ecografia i/o elastografia (en cas de ser accessible) cada 1 o 2 anys. Quan les xifres de l'ALT són superiors a 2,5 vegades el valor normal, s'han de derivar a l'especialista per plantejar la pràctica de biòpsia hepàtica. El control per part de l'especialista ha de considerar el seguiment histològic segons l'evolució o segons resposta a diferents assajos terapèutics. D'altra banda, és important no centrar-se únicament en la malaltia hepàtica sinó que és necessari estudiar la probable MCV, especialment l'aterosclerosi subclínica, als malalts amb FGNA amb ALT alta i presència d'algun component de la SM, mitjançant l'ecografia carotídia, l'índex turmell-braç, la TAC i RM d'alta resolució.

Figura 3 ▶ Actitud i seguiment davant d'un malalt amb FGNA





BIBLIOGRAFIA RECOMANADA

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-1231.
2. Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Muntané J, Oérez-Cormenzana M, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res.* 2012;11:2521-2532.
3. Centis E, Marzocchi R, Suppini A, Dalle Grave R, Villanova N, Hickman IJ, Marchesini G. The role of lifestyle change in the prevention and treatment of NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013;19:5270-5279.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Dieth AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by American Association for the Study of the Liver Diseases, American College of gastroenterology, and the American Gastroenterological association. *Hepatology.* 2012;55:2005-2023.
5. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology.* 2011;259:749-756.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011;53:810-820.
7. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013;58:1007-1019.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A Meta-analysis of Randomized Trials for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2010;52:79-104
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617-649.
10. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012;55:885-904.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372-384.
12. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, et al. Quantitative assessment of liver fat with MR imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34:729-749.
13. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-1350.
14. Vernon G, Baraona A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-285.

Secretaria Tècnica



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS

Sr. Enric Clarella

L'Acadèmia. Departament d'Activitats i Congressos

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 031 852 • Fax 932 123 569

enricclarella@academia.cat

www.scdigestologia.org

Documents publicats



2011

Utilitat Diagnòstica del Fibrosan®
Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica



2012

Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1
Sedació a l'Endoscòpia Digestiva



2013

Maneig de l'Hemorràgia Digestiva per Hipertensió Portal
Recomanacions pel Maneig de l'Hemorràgia Digestiva Baixa Aguda



2014

Valoració i Tractament de la Pancreatitis Aguda
Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic