

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE
LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA NO ALCOHÓLICA
DEL ADULTO

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-719-14

CONSEJO DE
SALUBRIDAD
GENERAL



DIF
Nacional



ÍNDICE

1. Clasificación	3
2. Definición y Contexto.....	4
3. Historia Natural de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica	5
4. Diagramas de Flujo	10

1. CLASIFICACIÓN

CIE-10: K 76.0 HÍGADO GRASO

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA NO ALCOHÓLICA

2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) es una entidad clínico-patológica compleja que surge de numerosos factores genéticos, ambientales, de comportamiento, así como de origen social, que se define como una acumulación excesiva de grasa en el hígado en forma de triglicéridos denominada esteatosis (histológicamente infiltración >5% de los hepatocitos) y comprende el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) y la Esteatohepatitis No Alcohólica.

El diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, por definición, requiere de evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o por histología, además de la exclusión de causas secundarias de acumulación de grasa hepática como el consumo significativo de alcohol, fármacos, pérdida acelerada de peso y otras enfermedades hepáticas específicas. De igual forma, el Hígado Graso No Alcohólico tiene asociación estrecha con factores de riesgo metabólicos que influyen en su evolución, tratamiento y pronóstico. Por el contrario, la Esteatohepatitis No Alcohólica tiene potencial de progresión a enfermedad hepática avanzada y se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática e inflamación con daño hepatocelular caracterizado por balonización de los hepatocitos con o sin fibrosis.

La EHGNA es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo y la principal en los países occidentales. En comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA se incrementó de 2.8% a 46% asociada a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus mundial. Asimismo, en el 2008 representó al 75% de todas las enfermedades hepáticas crónicas. Es importante hacer notar la progresión asintomática de esta enfermedad, ya que aproximadamente 5% de los pacientes que mostraron evidencia de HGNA fueron diagnosticados con esteatohepatitis no alcohólica avanzada la cual se asocia a mortalidad por cirrosis. También, diversos estudios sugieren que la etnicidad juega un papel importante en el desarrollo de EHGNA, siendo los hispanos las poblaciones con mayor riesgo, seguidos de los blancos y después los afroamericanos, de igual forma, es más frecuente en los hombres.

Según la Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), México es el país con el mayor nivel de obesidad en el mundo y tomando en cuenta que la obesidad es considerada uno de los principales factores de riesgo para EHGNA, nos enfrentamos ante una entidad frecuente pero poco diagnosticada, es por ello que el desarrollo de la presente guía pretende reflejar mejores abordajes diagnósticos, enfoques terapéuticos y aspectos preventivos para médicos y profesionales de la salud teniendo en cuenta los recursos disponibles a nivel nacional.

3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

CLASIFICACIÓN

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (EHGNA) se clasifica histológicamente en:

- 1) **Hígado Graso No Alcohólico:** Es la forma simple de la EHGNA manifestada por infiltración grasa macrovesicular del hígado en forma de triglicéridos en más del 5% de los hepatocitos.
- 2) **Esteatohepatitis No Alcohólica:** Definida por la necroinflamación con daño hepatocelular y balonización con una variable cantidad de fibrosis y potencial progresión a cirrosis.

FACTORES DE RIESGO

Se considera factores de alto riesgo para desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica: obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico y la etnia (hispanos, japoneses), Otras condiciones recientemente asociadas al desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica son: ovario poliquístico, hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo, hipogonadismo y resección pancreático-duodenal.

El síndrome metabólico se asocia con obesidad, alteraciones en diversos órganos, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estas condicionan disfunción del tejido adiposo con liberación de ácidos grasos libres y adipocitocinas (adiponectina, resistina, visfatina) responsables de inflamación y resistencia a la insulina, ambas contribuyentes al desarrollo de EHGNA. Aunque el **riesgo cardiovascular** se asocia al síndrome metabólico la EHGNA permanece como un factor independiente de riesgo cardiovascular.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con EHGNA, se encuentran entre la cuarta a quinta década de la vida, habitualmente están asintomáticos, solo algunos con esteatohepatitis no alcohólica pueden presentar fatiga, malestar general y dolor abdominal “vago” en cuadrante superior derecho.

Los hallazgos de laboratorio en EHGNA son: elevación leve a moderada de aminotransferasas (niveles normales no excluyen el diagnóstico), relación AST/ALT < 1, la fosfatasa alcalina puede estar elevada 2 a 3 veces, albúmina y bilirrubinas en sangre suelen estar normales y puede haber elevación de ferritina y saturación de transferrina en sangre. La mayoría de los pacientes se detecta de forma incidental una elevación de aminotransferasas o esteatosis hepática por algún estudio de imagen solicitado por otro motivo. En aquellos pacientes con síntomas atribuibles a enfermedad hepática y pruebas de funcionamiento hepático anormales, se recomienda realizar protocolo para confirmar EHGNA. En aquellos asintomáticos y sin alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, se recomienda evaluar y tratar solo los factores de riesgo metabólico (obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia) u otras causas de esteatosis hepática.

Para establecer el diagnóstico de EHGNA se requiere:

1. Demostrar hígado graso por imagen o biopsia.
2. Exclusión de consumo significativo de alcohol.
3. Exclusión de otras causas de esteatosis hepática.
4. Exclusión de causas coexistentes de enfermedad hepática crónica.

El ultrasonido es el método que se utiliza de primera elección para detección de EHGNA en la práctica clínica debido a su bajo costo, disponibilidad, su sensibilidad de 60-94% y su especificidad de 66-97%, aunque la estas últimas disminuyen en presencia de obesidad mórbida a 50% y 75% respectivamente. Tanto la TAC como la IRM identifican esteatosis aunque carecen de sensibilidad para detectar esteatohepatitis o fibrosis.

Se recomienda en la evaluación del paciente con sospecha de EHGNA, descartar otras causas de esteatosis y de enfermedad hepática crónica. Un hallazgo que sugiere enfermedad hepática grasa **alcohólica** más que EHGNA es la relación AST/ALT >2. Otras causas comunes de esteatosis hepática **macrovesicular** secundaria que se deben descartar son: consumo excesivo de alcohol, hepatitis c (genotipo 3), enfermedad de Wilson, lipodistrofia, nutrición parenteral, inanición, abetalipoproteinemia, fármacos (por ejemplo, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoesteroides). En cambio las causas comunes de esteatosis hepática **microvesicular** secundaria que se deberán descartar son: síndrome de reye, fármacos (valproato, anti-retrovirales), hígado graso del embarazo, síndrome de HELLP, errores innatos del metabolismo (enfermedad de Wolman, enfermedad por depósitos de éster de colesterol, deficiencia de lecitina-colesterol acetiltransferasa).

Una vez que la EHGNA es diagnosticada, el siguiente paso es determinar la severidad, necesaria para establecer el pronóstico. Las características clínicas, de imagen y laboratorio en combinación carecen de especificidad y sensibilidad suficiente para distinguir entre hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. La biopsia hepática se considera el “estándar de oro” para establecer el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y evaluar el grado de fibrosis.

Se debe considerar biopsia hepática en pacientes con EHGNA que tiene un riesgo elevado de esteatohepatitis y fibrosis avanzada (síndrome metabólico o diabetes con pruebas de función hepática anormales, AST mayor que ALT, trombocitopenia o hipoalbuminemia), asimismo en aquellos con EHGNA y en quienes otras etiologías de esteatosis hepática y enfermedad hepática crónica coexistente no pueden ser excluidas sin la biopsia. Sin embargo, **no** se recomienda realizar biopsia hepática en pacientes con esteatosis hepática no sospechada, detectada en estudios de imagen que estén asintomáticos y que tengan pruebas de funcionamiento hepático normales.

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

El tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) consiste en tratar tanto la enfermedad hepática como las condiciones metabólicas asociadas tales como obesidad, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Los efectos negativos de consumo considerable de alcohol están bien establecidos, se recomienda evitar su consumo significativo en todos los pacientes con EHGNA.

Las modificaciones al estilo de vida reducen los niveles de enzimas hepáticas y la esteatosis hepática, de estos, el bajar de peso se asocia con mejoría de la enfermedad hepática siendo más significativo a mayor reducción de peso, se requiere una reducción de al menos 3-5% del peso corporal para mejorar la esteatosis, esto puede lograrse con una dieta hipocalórica sola o en conjunto con incremento en la actividad física, por ejemplo una reducción del 10% del peso o mayor se asocia con una remisión de la enfermedad hepática en 97% de los pacientes. Por lo anterior, se recomienda enviar a un programa de reducción de peso guiado por nutriólogo con apoyo familiar y comunitario para los pacientes con sobrepeso u obesidad. De igual forma, se ha demostrado el beneficio del ejercicio en la reducción del contenido de grasa en el hígado y tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia mejoran la sensibilidad a la insulina, ayudan a reducir masa total de grasa corporal, contenido de grasa hepática y grasa visceral, tejido adiposo abdominal subcutáneo y hemoglobina glucosilada.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico está enfocado a mejorar la enfermedad hepática y deben limitarse a pacientes con esteatohepatitis. En este sentido, se recomienda el uso de pioglitazona ya que ha sido estudiada en pacientes con diabetes mellitus o glucosa alterada en ayunas mostrando mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas, esteatosis hepática, balonización e inflamación, pero sin efectos para fibrosis. La dosis habitual es de 30 mg al día. En cambio, metformina no se recomienda como tratamiento específico en los adultos con EHGNA ya que no tiene efecto significativo en la histología hepática.

El uso de vitamina E (α -tocoferol) se asocia con disminución en los niveles de aminotransferasas, mejora la esteatosis, la inflamación y la balonización en sujetos con esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo no tiene efecto en la fibrosis hepática. Puede ser considerado como terapia farmacológica de primera línea en pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica comprobada con biopsia a una dosis de 800 UI al día.

Por otro lado, se ha demostrado que otros tratamiento como el ácido Ursodeoxicólico no ofrece beneficio comparado con placebo. Pentoxifilina, ácidos grasos omega 3, probucol, betaína, losartán y atorvastatina se han estudiado en EHGNA pero la evidencia es escasa y se necesita mayor estudio antes de recomendarlos

CONSECUENCIAS Y PRONÓSTICO

La EHGNA abarca una amplia variedad de patologías hepáticas desde simple grasa hepática hasta esteatohepatitis no alcohólica, esta última se caracteriza por la presencia de infiltración grasa además de lesión celular como inflamación y balonización del hepatocito. El pronóstico a largo plazo de individuos con EHGNA no es el mismo durante el curso de la enfermedad, por ejemplo, el hígado graso no se asocia a lesión celular o fibrosis, teniendo un curso relativamente benigno y una mortalidad similar a la población general, sin embargo, aquellos con esteatohepatitis (fibrosis), tienen peor pronóstico comparados con el resto de la población y pueden progresar a cirrosis y sus complicaciones como hipertensión portal y **hepatocarcinoma**. La incidencia acumulativa a 5 años de pacientes con esteatohepatitis y fibrosis avanzada al momento del diagnóstico es de 8%.

Los pacientes con EHGNA tienen un incremento de riesgo cardiovascular comparado con la población general, de hecho es las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte debido a que presentan más placas coronarias y carotideas. En los adultos mayores se ha descrito una mayor progresión de la EHGNA e incremento en la mortalidad ya que presentan mayor riesgo de desarrollar cirrosis, hepatocarcinoma y diabetes mellitus tipo 2. Esto ha sido asociado a la duración de la enfermedad y el retraso en el diagnóstico más que a la edad por sí sola.

CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El proceso de seguimiento en un paciente con EHGNA que se recomienda es el siguiente:

- Se debe de valorar los factores de riesgo metabólicos y estratificar el riesgo cardiovascular en todos los pacientes con EHGNA, cada 6 meses.
- Se deberá llevar seguimiento no invasivo de EHGNA con ultrasonido hepático, pruebas de función hepática y marcadores de resistencia a la insulina cada 6 meses.
- La biopsia hepática no se debe de repetir antes de 5 años de la basal a menos que se sospeche de progresión de la enfermedad.
- La búsqueda de várices esofágicas o de hepatocarcinoma se deberá realizar en pacientes con **esteatohepatitis y cirrosis**.

Ante la presencia de paciente con hallazgo de hígado graso por estudio de imagen y elevación de aminotransferasas (ALT y AST) deberá ser enviado a segundo nivel de atención para evaluación por médico especialista (Medicina Interna o Gastroenterología).

El paciente con diagnóstico histológico de Hígado graso no alcohólico sin esteatohepatitis por biopsia podrá llevar seguimiento en primer nivel con vigilancia de ALT y AST de forma semestral y control de factores de riesgo.

Ante la evidencia de elevación de ALT, AST o datos clínicos de cirrosis en paciente previamente diagnosticados con HGNA deberán reenviarse a segundo nivel de atención.

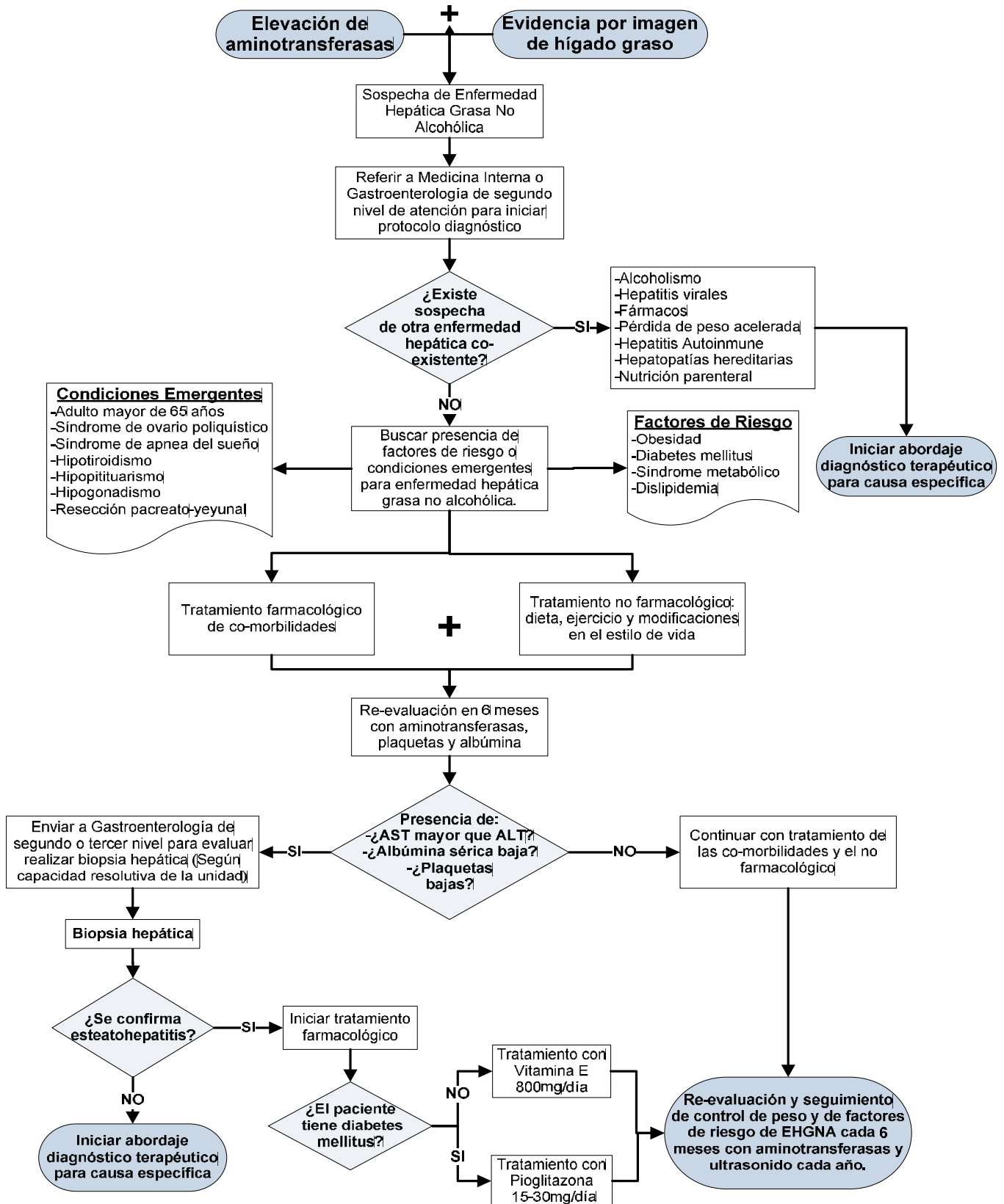
El paciente con EHGNA en seguimiento por médico especialista, con factores de riesgo y/o factores emergentes que persisten con elevación de aminotransferasas a pesar de modificaciones en el estilo de vida, pérdida de peso y control de co-morbilidades deberá ser sometido a biopsia hepática.

Los pacientes que requieren de biopsia hepática deberán ser enviados a una unidad con capacidad resolutive que cuente con los recursos necesarios. Esta unidad deberá contrarreferir a médico tratante en su momento ya con el diagnóstico.

Los pacientes con diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica son los únicos que deberán ser tratados con medidas farmacológicas según las recomendaciones descritas por médico especialista.

En pacientes con diagnóstico histopatológico de esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis deberán ser referidos al servicio de Endoscopia para la búsqueda de várices esofágicas.

4. DIAGRAMAS DE FLUJO



Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright Instituto Mexicano del Seguro Social, “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
2014

ISBN en trámite