

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**HISTORIAL NATURAL DE LA
ENFERMEDAD POR HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO Y
FACTORES ASOCIADOS**

Claudia De la Fuente Ruíz

M^a José Díaz García de las Bayonas

Tutor/a: Prof. Rocío Aller De la Fuente

Colaboradores: Miguel Durá Gil MIR A. Digestivo HCUV

GLOSARIO

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CCR: Carcinoma colorrectal.

DS: Desviación estándar.

DM tipo 2: Diabetes mellitus tipo 2.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.

GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa.

GPT: Glutámico-pirúvica transaminasa

HCC: Hepatocarcinoma.

IMC: Índice de masa corporal.

MELD score: Model for End-stage Liver disease.

NS: No significativo.

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

SM: Síndrome metabólico.

TH: Trasplante hepático.

TZD: Tiazolidinedionas.

RESUMEN

Introducción:

La historia natural de la Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) no está aún bien caracterizada. En este estudio describimos la evolución clínica a largo plazo y la influencia de los parámetros clínicos, dietéticos e histológicos en la progresión de la fibrosis de la EHGNA.

Material y Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en 50 pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática. Se analizaron variables bioquímicas, antropométricas, ingesta nutricional y síndrome metabólico así como la influencia de estos factores en la progresión de la fibrosis en el periodo de seguimiento (mediana 6 años, rango 1 a 12 años).

Resultados: Edad media: 45,4±11,1 años. Sexo: 36 hombres (72%). IMC: 30,7 ± 5,15 Kg/m². Durante el seguimiento no hubo ningún fallecimiento ni trasplante hepático ni descompensación de la hepatopatía ni hepatocarcinoma. Se observaron 6 neoplasias extrahepáticas (la mayoría en pacientes diabéticos), en 1 (2%) enfermedad renal, en 4 (8%) evento cardiovascular y en 4 (8%) accidente cerebrovascular. Un 52% presentaron síndrome metabólico, 34 (68%) resistencia a la insulina (HOMA-IR medio 3,67 ± 2,31) y 18 % eran diabéticos. El factor independiente asociado a la progresión de la fibrosis fue el aumento de peso durante el seguimiento (OR 3,89. 95% IC 1,1-13), mientras que la adherencia a la dieta mediterránea fue un factor protector (OR 0,24 IC 95% 0,05-0,9; p<0.05). En el análisis multivariante sólo la adherencia a la dieta mediterránea permaneció en el modelo como factor protector de progresión de la fibrosis.

Conclusiones: La supervivencia en nuestra serie de pacientes con EHGNA fue del 100%. Ninguno tuvo indicación de TH. La mayoría presentan resistencia a la insulina y síndrome metabólico. La pérdida de peso es un factor CLAVE en la evolución de la fibrosis. La adherencia a la dieta mediterránea es el único factor independiente (protector) asociado a la progresión de la fibrosis.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

1.1.1. CONCEPTO

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es un término clínico patológico que comprende un conjunto de enfermedades, desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y puede avanzar a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma en ausencia de consumo significativo de alcohol (< 20 g al día en mujeres y < 30 g al día en varones).^{1,2}

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalencia

La EHGNA y la EHNA poseen una distribución mundial, pero su incidencia y prevalencia exacta continúan siendo desconocidas. Se estima que en España afecta entre un 25% y un 30% de la población³ y en algunos países como EEUU hasta el 50% de la población, siendo ya la primera causa de trasplante hepático en EEUU.⁴

Factores de riesgo

Los casos asociados al síndrome metabólico (obesidad, diabetes e hiperlipemia) se consideran EHGNA primario, el cual se asocia con un aumento del riesgo de presentar EHNA^{1,5}.

1.1.3 HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La evolución de la EHGNA viene determinada por la intensidad del daño histológico existente en cada paciente. La esteatosis hepática simple tiene un pronóstico relativamente benigno, con tendencia a permanecer más o menos estable¹, mientras que la EHNA puede evolucionar a cirrosis, más aún si coexisten otras enfermedades hepáticas⁶.

Una vez que los pacientes con EHGNA presentan cirrosis, el pronóstico se ve alterado de una manera significativa.

El hepatocarcinoma (HCC) se encuentra dentro del espectro de complicaciones de la cirrosis secundaria a EHNA⁶. Estudios recientes sugieren que el HCC se puede desarrollar en pacientes incluso sin cirrosis asociada^{1,7}.

1.1.4 FISIOPATOGENIA

La patología del hígado graso no alcohólico conlleva complejos mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad. La EHGNA emerge en un contexto epidemiológico de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A nivel hepático actualmente se propugna la teoría del triple impacto:

1. El primer paso necesario sería la esteatosis hepática.
2. El segundo paso consiste en la producción de citoquinas inflamatorias como consecuencia del aumento del estrés oxidativo producido al intentar compensar la alteración en la homeostasis lipídica que genera la esteatosis hepática⁸.
3. El tercer paso consistiría en la apoptosis del hepatocito como consecuencia de un estrés oxidativo mantenido. La muerte celular programada junto con el estímulo inflamatorio mantenido en el tiempo, generaría una respuesta reparadora anómala, y la consiguiente alteración en la arquitectura hepática⁹.

1.1.5 DIAGNÓSTICO

Clínica.

La mayoría son asintomáticos. Cuando se presentan los síntomas, éstos suelen ser inespecíficos. La astenia es probablemente el más comúnmente referido.

Datos de laboratorio

Se sospecha EHGNA ante la presencia de factores de riesgo y transaminasas elevadas. Este método diagnóstico no es el más preciso ya que un 80% de los pacientes tienen transaminasas normales, y estos valores son fluctuantes.

Métodos de imagen

Ecografía. Permite detectar la esteatosis con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%. En pacientes con obesidad mórbida, la sensibilidad disminuye a un 49% y la especificidad a un 75%.¹⁰ La infiltración grasa en el hígado produce un incremento difuso de la ecogenicidad superior a la del riñón o el bazo. La ecografía no puede diferenciar el grado de fibrosis que presenta el paciente.

Fibroscan. Se ha demostrado en estudios comparados con biopsia hepática que el fibroscan consigue una exactitud diagnóstica para el diagnóstico de fibrosis en el EHGNA superior al 85% aunque se encuentra limitado por el

índice de masa corporal, no pudiéndose utilizar la sonda estándar en pacientes que presenten una distancia entre la piel y el tejido hepático mayor de 2,5 cm¹¹. En estos casos se utiliza la sonda XL.

Biospia hepática

Continúa siendo la técnica por excelencia para confirmar el diagnóstico de EHGNA. Las indicaciones generales para su realización en pacientes con sospecha de EHGNA son la confirmación de esta entidad, la exclusión de otras patologías hepáticas y el establecimiento del grado de afectación hepático, útil para establecer el pronóstico y un tratamiento adecuado^{1,12,13}.

Clasificación y estadio histológico

Esteatosis	S Score	Inflamación lobular	L Score	Degeneración hidrópica celular	B Score
<5%	0	No existe inflamación lobular	0	No existen células balonizadas	0
5-33%	1	<2	1	Pocas células balonizadas	1
34-66%	2	2-4	2	Muchas células balonizadas	2
>66%	3	>4	3		

1.1.6 TRATAMIENTO

Dieta hipocalórica y ejercicio

La pérdida de peso con dieta hipocalórica, sobre todo la dieta con patrón mediterráneo^{14,15} y ejercicio regular consiguen una mejora en las cifras de transaminasas y en las pruebas de imagen^{16,17} con reducción en la esteatosis

hepática siendo necesaria una pérdida de al menos el 3-5% de peso. Para conseguir una mejora en el proceso necroinflamatorio la pérdida debe ser del 7% y para observar mejoría de la fibrosis, la pérdida debe ser mayor del 10%^{18,19}.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es una de las opciones más eficaces en individuos con obesidad mórbida. Está indicada en aquellos pacientes con un IMC > 35 kg/m² y comorbilidades o con un IMC >40 Kg/m², ya que permite una reducción importante de peso a largo plazo y una mejora de la sensibilidad a la insulina²⁰.

Tratamiento farmacológico

Consiste en la disminución de la resistencia a la insulina.

Las tiazolidinedionas (TZD) como la rosiglitazona y la pioglitazona²¹, con escasa tasa de hepatotoxicidad y buenos resultados en estos pacientes, ya que logran mejorar la histología pero provocan aumento de peso como efecto secundario con aumento global del tejido adiposo²² lo que limita su uso en esta población.

Antioxidantes y citoprotectores

Los medicamentos antioxidantes y citoprotectores pueden ser útiles al disminuir el estrés oxidativo.

La vitamina E (tocoferol) es un potente antioxidante, bien tolerado y además, barato. Inhibe la expresión de factor de crecimiento beta y de las células estrelladas, y reduce parcialmente la formación de citoquinas inflamatorias y del anión superóxido^{17,19}. Sólo se indica en pacientes sin cirrosis, no diabéticos y con EHGNA demostrada histológicamente y en cortos periodos de tiempo. Finalmente, comentar que hay fármacos en fase II y III como el ácido obeticólico, elafibranor o el selonsertan, pero aún no están aprobados para la EHGNA^{19,23}.

OBJETIVOS:

Primarios

- Describir la **progresión** de la enfermedad, valorada por la fibrosis y factores asociados a la misma.

Secundarios

Determinar la incidencia acumulada de:

- Supervivencia global y libre de trasplante hepático (TH).
- Mortalidad relacionada con el hígado.
- Eventos de descompensación hepática.
- Desarrollo de varices si no existen al inicio del estudio.
- Desarrollo de enfermedad cardiovascular, renal y cerebrovascular.
- Evolución del síndrome metabólico.
- Cambios en el índice de masa corporal (IMC) y relación con las transaminasas.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de cohortes **prospectivo** durante un periodo medio de 6 años (rango de 1 a 12 años).

Los pacientes fueron analizados en dos momentos:

En el momento del diagnóstico de la EHGNA mediante biopsia hepática, periodo comprendido entre 2005 y 2016.

En el año 2017 tras un periodo de 1 a 12 años desde el diagnóstico.

Ámbito de realización:

Área de Salud Este de Valladolid, atendidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) valorados en Consulta Externa, y remitidos a la misma desde Atención Primaria, Medicina Interna u otros Servicios.

Población de estudio

La población accesible ha estado formada por pacientes entre 19 y 80 años que acuden a la Consulta de A. Digestivo del HCUV derivados a la misma por presentar sospecha de EHGNA bien por elevación de transaminasas no filiada (tras descartar

otras causas de hepatopatía) y/o con un diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV.

Desde **septiembre hasta diciembre de 2017 hemos entrevistado personalmente a estos 50 pacientes** a los que hemos realizado anamnesis e historia clínica detallada sobre sus hábitos de vida y antropometría. Se les solicitó analítica general así como ecografía y fibroscan (Solicitado por la Dra Aller).

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Sólo se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EHGNA en la biopsia hepática.

Análisis de las muestras y clasificación histológica

Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo. Fueron procesadas de manera rutinaria, se seleccionaron y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson.



Criterios de exclusión:

En todos los pacientes se deben descartar las siguientes situaciones:

1. Más de dos bebidas alcohólicas al día (>20 g alcohol/día).
2. Serología de virus hepatotropos positiva.
3. Saturación elevada de transferrina (>45% en varones y >40% en mujeres).
Ferritina > 1000 ng/ml.
4. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
5. Positividad de autoanticuerpos.
6. Déficit de Alfa1 Antitripsina.
7. Déficit de ceruloplasmina.
8. Enfermedad tiroidea descompensada

Variables estudiadas

En la siguiente tabla se resumen las variables analizadas en este estudio:

Características generales	Antropometría	Encuesta nutricional	Bioquímica
-Edad -Sexo -Otras patologías -Tratamiento farmacológico habitual -Tensión arterial -Ejercicio -Hábitos (alcohol, drogas)	-Peso, talla, IMC -Cintura, cadera	- Cuestionario De cumplimiento de Dieta mediterránea (Predimet)	-Glucosa -Proteínas -Perfil hepático -Perfil lipidico -insulina

Encuesta nutricional

Basado en el cuestionario de cumplimiento de dieta mediterránea (PREDIMET).

Comorbilidades asociadas

Se preguntó al paciente durante la entrevista o se extrajo de la historia clínica la coexistencia de patologías como enfermedad tiroidea, neoplasias digestivas o extradigestivas, síndrome de apnea del sueño, enfermedad cerebro-vascular, cardiovascular o vascular periférica, insuficiencia renal crónica, etc .

Complicaciones de la cirrosis como desarrollo de varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma, TH y éxitus de causa hepática.

Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.) Las variables continuas se describieron como media \pm DS en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para estudiar la

asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con corrección de Yates y test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los tests estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student o U de Mann-Whitney). En el caso de comparación de medias entre más de dos grupos se utilizó la prueba de ANOVA con análisis post hoc de Bonferroni. Finalmente, se realizó un estudio multivariante de regresión logística siendo la variable dependiente la progresión de la fibrosis (si/no).

Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM).

III. RESULTADOS

1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS

Edad media: 45,4 ± 11,1 años. A continuación se muestran las variables epidemiológicas en la fecha del diagnóstico que coincide con la fecha de la biopsia hepática y la visita actual de seguimiento en el año 2017.

N total=50	Basal	2017	p
Peso (kg)	83,59±110,91	83,09±15,80	ns
índice masa corporal (Kg/m ²)	30,67±5,15	29,91±5,1	ns
Hombre n (%)	36 (72%)		
Mujer n (%)	14 (28%)		
Ejercicio físico (>=3h/sem) n (%)	15 (30%)	15 (30%)	ns
Hipertensión arterial n (%)	23 (46%)	19 (38%)	0,05
Diabetes tipo 2 n (%)	9 (18%)	9 (18%)	ns
Hiperlipemia n (%)	24 (48%)	16 (32%)	ns
Obesidad n (%)	22 (44%)	22 (44%)	ns
Fumador n (%)	9 (18%)	10 (20%)	ns

Tabla 1. Variables epidemiológicas generales de la muestra.

VARIABLE BIOQUÍMICAS

En la tabla 2 se describen las medias ± DS de la variable bioquímicas

N total= 50	Basal	2017	p
Albúmina (g/dl)	4,38±0,44	5,34±5,79	ns
Plaquetas (x 10 ³ / µl)	280,92±64,26	242,02±52,79	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	148,10±89,33	157,38±75,98	ns
Colesterol total (mg/dl)	203,94±50	187,74±41,87	0,05
LDL-colesterol(mg/dl)	125,79±42,76	113,06±39,21	ns
HDL-volesterol(mg/dl)	47,36±12,3	44,22±11,11	ns
Glucosa (mg/dl)	107,42±29,5	109,74±23,95	ns
Insulina (µU/mL)	14,96±11,97	16,95±10,97	ns
HOMA-IR	3,67±2,31	4,55±3,05	ns
GOT (UI/L)	47,5±25,66	33,53±18,11	0,01
GPT (UI/L)	78,48±36,86	50,46±34,86	ns

Tabla 2 . Variables bioquímicas

HISTOLOGÍA HEPÁTICA

A continuación se presentan el número y el porcentaje de pacientes con esteatosis simple (sin inflamación en la biopsia hepática) así como la actividad inflamatoria, la balonización y la fibrosis hepática. .

N total=50		Basal n (%)
Esteatosis simple		37 (74%)
Inflamación lobulillar		36 (72%)
Balonización		26 (52%)
Fibrosis		24 (48%)
Esteatohepatitis		20 (40%)

N Total=50		Basal n (%)
Fibrosis (estadio)	0	25 (50%)
	1	20 (40%)
	2	2 (4%)
	3	2 (4%)
	4	1 (2%)
Fibrosis	presente	25 (50%)

Tabla 3 . Clasificación de la EHGNA y de la fibrosis hepática.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Los resultados de la antropometría se resumen en la tabla 4 :

N total=50	Basal	2017	<i>p</i>
Cintura (cm)	99,76±11,44	103,70±11,36	0,003
Cadera (cm)	106,11±8,09	106,24±10,32	ns
IMC	30,73±5,07	29,91±5,10	ns

Tabla 4. Variables antropométricas. IMC: índice de masa corporal

SÍNDROME METABÓLICO

Se observó que 26 (52%) de nuestros pacientes presentan un Síndrome Metabólico basal y no se observan diferencias significativas en el año 2017. n=33: 66%; ns) (fig. 1):

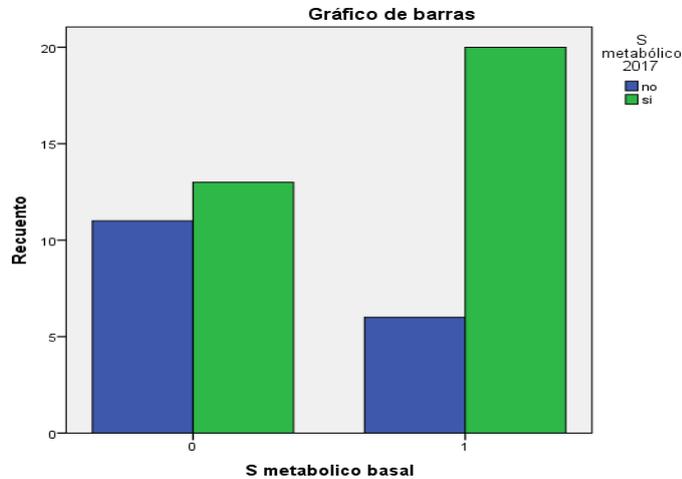


Fig. 1 Síndrome metabólico basal y en 2017

ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA BASAL Y 2017

En el momento del diagnóstico 30 pacientes (60%) tenían buena adherencia a la dieta mediterránea según el cuestionario Predimet, es decir, cumplían más de 7 ítems. En la visita actual de 2017, 36 pacientes tenían buena adherencia (72%) (diferencias no significativas (ns)).

Sin embargo, de los 23 pacientes que en el momento basal no seguían una dieta mediterránea, 11 de ellos alcanzó una buena (n=4) o muy buena adherencia (más de 10 ítems) (n=7) ($p < 0.05$). (fig. 2), es decir la visita médica acompañada de recomendaciones dietéticas modifica los hábitos de vida de estos pacientes.

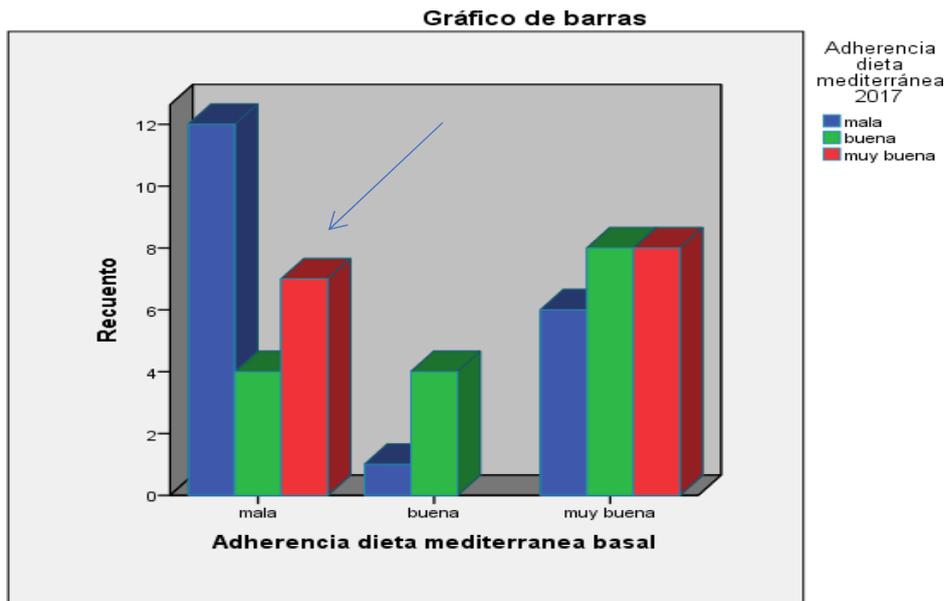


Fig. 2. Adherencia a la dieta mediterránea basal y en el 2017

2. INCIDENCIA ACUMULADA DE LOS SIGUIENTES EVENTOS

Supervivencia general: 100%. Trasplante de hígado: 0%. Primer evento de descompensación hepática: 0%. Desarrollo de HCC (método validado para el screening de hepatocarcinoma mediante ecografía): 0%, Desarrollo de varices esofágicas: 0%. Desarrollo de enfermedad cardiovascular: 4 pacientes (8%). Desarrollo de enfermedad cerebrovascular: 4 pacientes (8%). Desarrollo de enfermedad renal crónica: 1 paciente (2%). Síndrome de apnea obstructiva del sueño: 7 (14%), Desarrolló de neoplasias: un paciente desarrolló cáncer de colon (2%), otro pólipo de colon (2%), dos cáncer próstata (4%), uno cáncer de mama intraductal (2%), uno cáncer de tiroides (2%) y uno suprarrenal (2%). Mortalidad relacionada con el hígado: 0%.

3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS Y FACTORES ASOCIADOS. ANALISIS UNIVARIANTE

Para responder a nuestro primer objetivo de progresión de la fibrosis como variable que más impacta en la mortalidad, se valoró la fibrosis inicialmente mediante biopsia hepática y en 2017 mediante fibroscan, ya que en 2017 no se repitió biopsia hepática por razones éticas y el fibroscan está ampliamente validado para diagnosticar fibrosis hepática¹¹.

En 16 pacientes (12%) se observó **regresión** de la fibrosis de al menos un punto y en 28 pacientes (56%) **progresó** la fibrosis al menos un punto

($p < 0,005$) y en los restantes 6 pacientes (32%) se mantuvo igual. El porcentaje de pacientes en los que **progresó** la fibrosis fue significativamente superior comparado con los pacientes en los que regresó o se mantuvo ($p < 0,05$). En el momento basal 5 pacientes (10%) tenían fibrosis avanzada mientras que en el momento actual 22 pacientes (44%) tenían fibrosis avanzada ($p < 0,05$). (fig. 3). Es decir, los cambios fueron fundamentalmente en la progresión de la fibrosis ya existente y no en la aparición de nuevos casos de fibrosis.

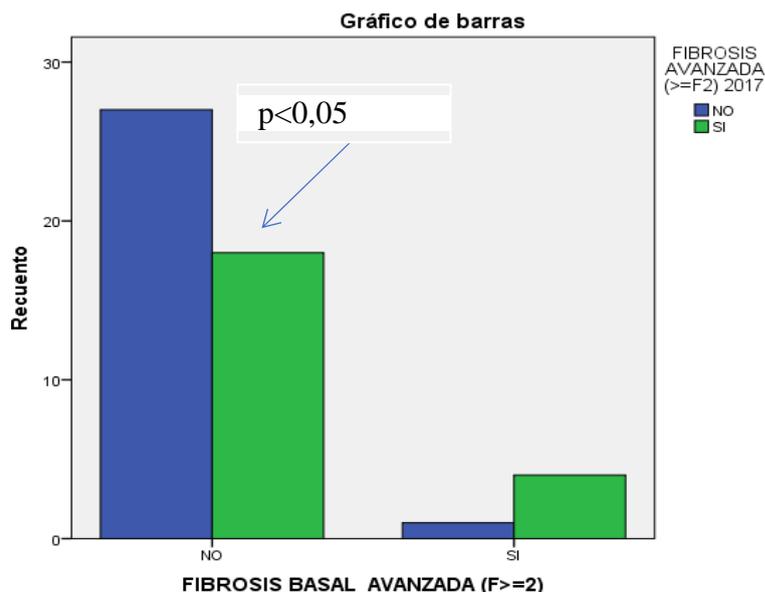


Fig. 3. Progresión de la fibrosis

3.1. RELACIÓN ENTRE LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS Y EL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO PARA LA EHGNA

No hubo diferencias en el tipo de tratamiento recibido y la progresión de la fibrosis como se observa en la tabla 5 (ns)

	TRATAMIENTO DE LA EHGNA				Total
	NO TRATAMIENTO	DIETA	EJERCICIO	DIETA Y EJERCICIO	
PROGRESA NO	11 (22%)	4 (8%)	3 (6%)	4 (8%)	22 (44%)
FIBROSIS SI	15 (30%)	4 (8%)	3 (6%)	6 (12%)	28 (56%)
Total	26 (52%)	8 (16%)	6 (12%)	10 (20%)	50

Tabla 5. Relación entre la progresión de la fibrosis y el tipo de tratamiento recibido

3.2 RELACIÓN ENTRE LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS Y LOS CAMBIOS EN EL PESO

Entre los pacientes en los que **no progresa** la fibrosis (44,8%), la mayoría de ellos **no gana** peso (72,7%), en cambio en aquellos pacientes en los que **si progresa** la fibrosis (55,1%), la mayoría sí que **ganan peso** (59,3%): $p < 0.05$ (fig.4)

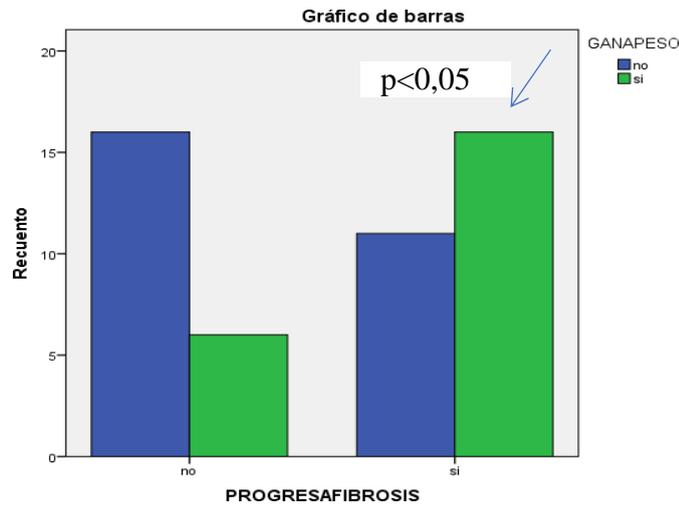


Fig. 5. Relación entre la progresión de la fibrosis y el peso.

3.3 RELACIÓN ENTRE LA **PÉRDIDA DE PESO** y los niveles de **TRANSAMINASAS**. Al analizar la relación entre conseguir un valor de GPT normal y la pérdida de peso, observamos que los pacientes que pierden peso consiguen con mayor frecuencia valores normales de GPT. (fig.6)

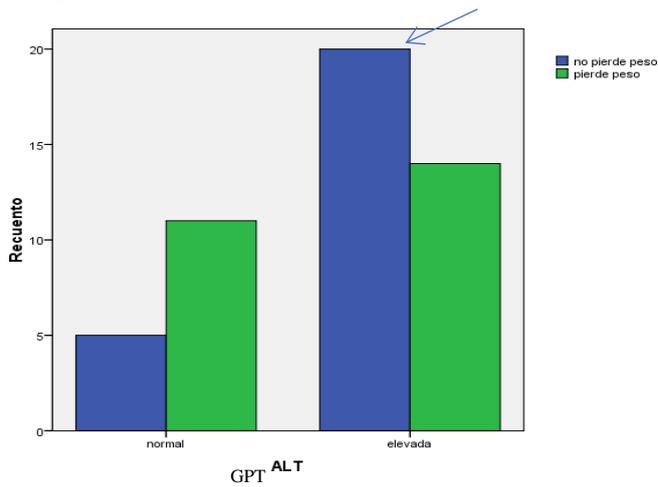


Fig. 6. Relación entre la normalización de la GPT y la pérdida de peso ($p < 0,05$).

3.4. EFECTO DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA Y LA PROGRESION DE LA FIBROSIS

Los pacientes que se adhieren a la dieta mediterránea (Cumplen más de 7 items del cuestionario predimet) presentan una **menor progresión** de la fibrosis como se observa en figura 7: ($p < 0.05$).

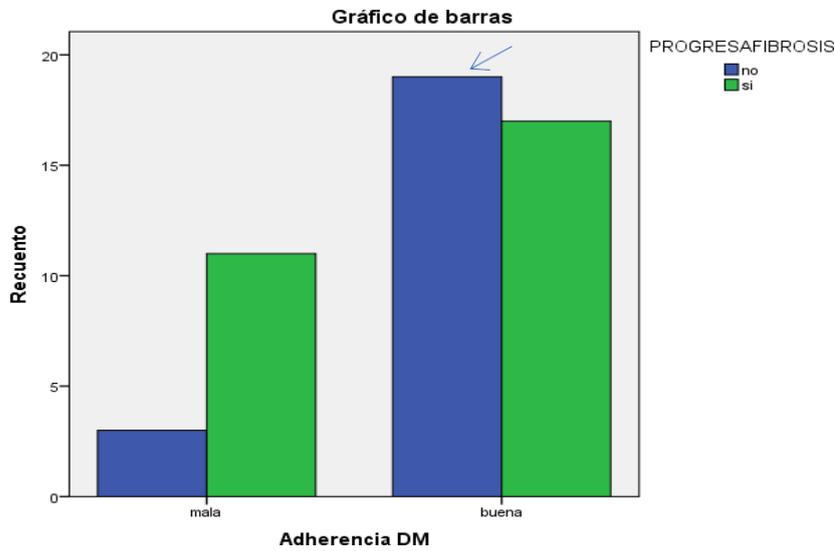


Fig. 7. Relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la progresión de la fibrosis

3.5. PAPEL DE LA DM 2

3.5.1. NEOPLASIAS Y DM TIPO 2

Los pacientes con DM2 desarrollan con mayor frecuencia neoplasias de novo en su evolución con diferencias significativas con respecto a los no diabéticos ($p < 0.05$) (fig. 8)

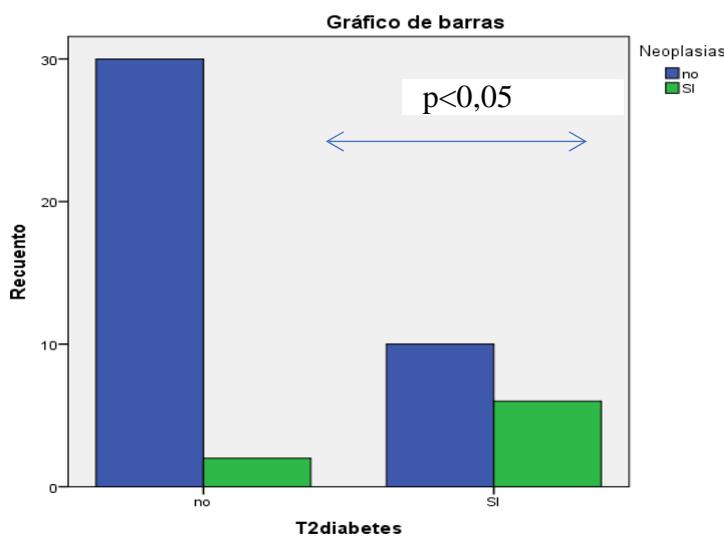


Fig. 8 relación entre la DM2 y el desarrollo de neoplasias

3.5.2. PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS y DM TIPO 2

En los pacientes con DM tipo 2 no se observa una progresión significativa de la fibrosis. En la siguiente tabla se resumen los resultados del análisis univariante en cuanto a la progresión de la fibrosis, que fue nuestro objetivo principal.

Variable a estudio	Progresa fibrosis (n=28)	No progresió n fibrosis (n=22)	OR	IC 95%	p
Sexo (mujer), n (%)	5 (17,86)	9 (40,91)	0,31	0,08-1,13	0,078
Edad (años), media (DS)	42(10)	48(10)	0,95	0,89-1,00	0,066
Fumador, n (%)	6 (21,43)	3 (13,61)	1,71	0,37-7,86	0,480
Desarrollan Diabetes mellitus ,n (%)	5 (17,86)	2 (9)	2,17	0,37-12,45	0,383
Hipertensión, n (%)	13 (46,43)	10 (45,45)	1,04	0,33-3,19	0,940
Desarrollan Hipertensión. n (%)	5 (17,86)	2 (9)	2,17	0,37-12,4	0,380
Triglicéridos\geq150mg/dL, n (%)	12 (42,86)	6 (27,27)	2,00	0,60-6,64	0,258
Colesterol total \geq200mg/dL, n (%)	14 (50)	10 (45,45)	1,20	0,39-3,67	0,750
Empeoramiento GPT, n (%)	6 (21,43)	2 (9)	2,59	0,46-14,38	0,276
Menopausia, n (%)	6 (21,43)	10 (45,45)	0,32	0,09-1,12	0,076
Ganancia de peso, n (%)	16 (57,14)	6 (27,27)	3,89	1,15-13,07	0,028
Pérdida de peso , n (%)	10 (35,71)	15 (68,18)	0,25	0,07-0,8	0,025
Progresion S. Metabólico, n (%)	11 (39,29)	8 (36,36)	1,13	0,35-3,58	0,830
Buena Adherencia Dieta mediterránea, n (%)	17 (60,71)	19 (86,36)	0,24	0,05-0,09	0,024

Tabla 6. Análisis univariante de variables asociadas a la progresión de la fibrosis

4. ANALISIS MULTIVARIANTE. REGRESION LOGÍSTICA

VARIABLE DEPENDIENTE PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS (si/no)

En la regresión logística considerando como variable dependiente la progresión de la fibrosis y tras ajustar por edad, IMC y sexo y otras variables asociadas en el análisis univariante, observamos que la única variable que permanece en el modelo es la adherencia a la dieta mediterránea, siendo un factor **protector** para el desarrollo/progresión de fibrosis (OR **0,65**; IC 95% 0,45-0,94; p<0,05).

IV. DISCUSIÓN

La EHGNA y la DM tipo 2 están asociados con frecuencia como parte del síndrome metabólico. Esta asociación tiene importantes implicaciones clínicas, derivadas de la elevada y creciente prevalencia de ambos procesos a edades cada vez más precoces y la elevada morbimortalidad que comportan. La EHGNA es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. En general, la EHGNA es una enfermedad de curso benigno^{1,13, 18}. Los estilos de vida poco saludables, que se asocian con sobrepeso y obesidad, desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la EHGNA¹. Hemos observado en nuestros pacientes que 10 (20%) fuman, sólo 15 (30%) realizan ejercicio físico, y un 60 % se adhieren a la dieta mediterránea. Se conoce la relación estrecha de la EHGNA con la insulinoresistencia, que es clave en el desarrollo de la esteatosis hepática¹. De hecho, en nuestro estudio observamos que el valor medio de resistencia a la insulina valorado por el HOMA es de $4,55 \pm 3,05$ (es decir, la mayoría tenían resistencia a la insulina).

El síndrome metabólico (SM) está presente en la mayoría de los pacientes con EHGNA²⁴ y en nuestra serie lo presentaban 26 pacientes (52%).

Sospecha diagnóstica

El diagnóstico inicial suele hacerse por el hallazgo de unas *transaminasas elevadas y/o ecografía diagnóstica de esteatosis*²⁴, observando un valor medio en nuestros pacientes de GPT de $50,46 \pm 34,86$ UI/L y de GOT de $33,53 \pm 18,11$ UI/L) aunque pueden ser normales: en nuestra serie 4 pacientes (8%) tenían transaminasas normales basales y 37 pacientes (74%) ecografía diagnóstica de esteatosis. En los pacientes con *factores de riesgo cardiovascular* o algún criterio de SM también se debe sospechar la EHGNA²⁴ en nuestro caso un 52%

fueron remitidos al hepatólogo por este motivo para estudiar la posibilidad de EHGNA, aspecto contemplado en las guías Europeas y españolas^{1,13}

Diagnóstico de esteatosis

El patrón de oro para el diagnóstico de la EHGNA sigue siendo la biopsia hepática¹². La esteatosis hepática se define histológicamente como el depósito de grasa en $\geq 5\%$ de los hepatocitos²⁴. En la muestra de biopsia hepática de nuestra cohorte hemos observado que: 74% de los pacientes (37) tienen esteatosis simple, que el 72% (36) tienen inflamación lobulillar, el 52% (26) tienen balonización, que el 48% (24) tienen fibrosis y que el 40% (20) presenta esteatohepatitis. En la EHGNA, el sistema histológico de estadificación de la fibrosis más empleado es el de Kleiner et al²⁵. En nuestra serie los grados de fibrosis fueron: Fibrosis en Grado 0: 25 (50%), fibrosis grado 1: 20 (40%), fibrosis grado 2: 2 (4%), fibrosis grado 3: 2 (4%), fibrosis grado 4: 1 (2%). Presentando fibrosis en total 25 (50%) de los pacientes de nuestro estudio. La invasividad de la biopsia hepática ha obligado al desarrollo de métodos no invasivos de diagnóstico de EHGNA²⁴.

Para valorar la progresión de la fibrosis, que es el aspecto que más impacta en la supervivencia de estos pacientes se utiliza el fibroscan cuyos resultados han sido validados con biopsia hepática en pacientes con EHGNA²⁴: Por esta razón no repetimos la biopsia hepática en el segundo corte, sino que utilizamos el fibroscan para valorar la fibrosis. Observamos que en 2017 el total de pacientes con fibrosis es de 41 (82%), es decir han desarrollado nueva fibrosis 7 (14%) pacientes.

Seguimiento de la progresión

Un reciente metaanálisis sobre la progresión de la EHGNA reveló que los pacientes con EHGNA presentaban una progresión de la fibrosis en el 33,6% y mejoría de esta en el 22,3%. En nuestro estudio ha mejorado la fibrosis en el 12% (16 pacientes), y la tasa de progresión de la fibrosis era mayor en los pacientes con EHNA que esteatosis simple²⁶. En cambio, hemos observado que la fibrosis ha progresado en un 56% (28 pacientes). El principal factor metabólico de riesgo de progresión de EHGNA es la DM tipo 2. Los pacientes con DM tipo 2 tienen un grado de EHGNA más grave que el de los pacientes sin DM tipo 2²⁴, como se demuestra en nuestro estudio donde se observa que

de los 9 pacientes con DM tipo 2, 8 (88,9%) tenían fibrosis, es decir enfermedad hepática avanzada.

Desarrollo de hepatocarcinoma en la EHGNA

Los pacientes con EHGNA pueden desarrollar HCC incluso en ausencia de cirrosis ya que la lesión hepatocitaria continua conduce a una proliferación compensatoria, impulsora central del desarrollo de HCC²⁴. En nuestro estudio no ha habido ningún caso de desarrollo de hepatocarcinoma mediante ecografía.

Detección de enfermedades asociadas

La morbimortalidad asociada con la EHGNA no se limita únicamente a su afectación hepática, sino que se trata de una enfermedad con un comportamiento multisistémico. En este sentido, si las características concurrentes de SM aumentan el riesgo de desarrollar EHGNA, la existencia de EHGNA también aumenta el riesgo de desarrollar otras comorbilidades²⁷. En nuestro estudio, 4 pacientes (8%) han desarrollado ECV.

Otra comorbilidad entre los pacientes con EHGNA es el cáncer, tanto gastrointestinal (colon, esófago, estómago o páncreas) como extraintestinal (riñón o mama), lo que hace sospechar que esta patología hepática pudiera promover el desarrollo de neoplasias. Hemos observado en nuestra serie un paciente que desarrolló cáncer de colon, otro pólipo de colon, dos cáncer de próstata, uno cáncer de mama intraductal, uno cáncer de tiroides y uno cáncer suprarrenal. La mayoría de las neoplasias extrahepáticas aparecieron en pacientes con DM tipo 2 (37,51% vs 2,94%; $p < 0,001$). No obstante, varios estudios recientes indican que la EHGNA puede ser un factor de riesgo añadido e independiente para los cánceres extrahepáticos, especialmente el cáncer colorrectal (CCR). Este aumento del riesgo de CCR en EHGNA puede explicarse por el aumento de insulina y citocinas proinflamatorias asociadas a la obesidad^{28,29}.

La EHGNA se asocia a comorbilidades como síndrome de apnea del sueño, psoriasis, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal, etc²⁴. En nuestro estudio hemos observado que 1 paciente (2%) con EHGNA desarrolló insuficiencia renal crónica y 7 pacientes (14%) síndrome de apnea del sueño.

Tratamiento basado en dieta y ejercicio.

Se recomienda una dieta baja en calorías. El aporte de energía de la dieta es el factor más importante que influye en la cantidad de grasa en el hígado, independientemente de si ésta viene de una elevada ingesta de grasas o carbohidratos.

La dieta mediterránea puede ser la dieta recomendada para el control y prevención de la EHGNA. Sin embargo, no está asociada a una pérdida de peso significativa, ya que éste depende de la carga calórica de la dieta¹⁹.

En nuestro estudio no hubo diferencia en la progresión de la fibrosis ni cambios en el peso y el tipo de tratamiento recibido para la EHGNA: dieta (16%), ejercicio (12%), dieta y ejercicio (20%). Entre los pacientes en los que no progresa la fibrosis (44,8%), la mayoría de ellos no ganó peso durante el seguimiento (72,7%), en cambio en aquellos pacientes en los que sí progresa la fibrosis (55,11%), la mayoría sí que ganan peso (59,3%).

Se debe recomendar reducir la ingesta calórica a todos los pacientes con sobrepeso y la elección de la dieta debe ser personalizada y basada en las comorbilidades y preferencias del paciente.

La pérdida de peso igual o superior al 10% induce altas tasas de mejoría (mayor del 80%), no solo en las comorbilidades sino de todas las lesiones histológicas de la EHGNA. Se deben recomendar pérdidas de peso por tanto superiores al 10% para lograr el máximo beneficio. Sin embargo, pérdidas de peso entre el 7% y el 10% también deben mejorar las alteraciones metabólicas y reducir de manera significativa la inflamación y balonización²⁴. En nuestro estudio hemos analizado la relación entre conseguir un valor de ALT normal y la pérdida de peso, donde observamos que los pacientes que pierden peso consiguen con mayor frecuencia valores normales de ALT.

En nuestro estudio en el momento del diagnóstico 30 pacientes (60%) tenían buena adherencia a la dieta mediterránea según el cuestionario Predimet, es decir, cumplían más de 7 ítems. En la visita actual de 2017, 36 pacientes tenían buena adherencia (72%) (diferencias no significativas). Hemos demostrado que los pacientes que se adhieren a la dieta mediterránea (cumplen más de 7 ítems del cuestionario predimet) presentan una menor progresión de la fibrosis. Este beneficio se cree que es debido al contenido en aceite de oliva presente en la dieta mediterránea independientemente del contenido calórico de la dieta,

además del aumento de omega-3, fruta, vegetales, fibra y reducción de grasas saturadas, carbohidratos simples, bebidas azucaradas y alimentos procesados. Se ha reportado además el beneficio del aceite de oliva para otras enfermedades como en la DM tipo 2. De hecho, en nuestro estudio, en el análisis multivariante, considerando como variable dependiente la progresión de la fibrosis y tras ajustar por edad IMC y sexo y otras variables asociadas, en el análisis univariante observamos que la única variable que permanece en el modelo es la adherencia a la dieta mediterránea, siendo un factor protector para el desarrollo/progresión de fibrosis.

IV. CONCLUSIONES

La evolución de la EHGNA es lenta y se asocia a neoplasias extrahepáticas sobre todo en pacientes diabéticos. El aumento de peso se asocia a progresión de la fibrosis, siendo la adherencia a la dieta mediterránea el único factor protector independiente de progresión de la enfermedad.

V. BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-23.
3. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:24-32.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84
5. Vernon G, Baranova 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;34:274-85.
6. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60:110-7.
7. Fang HJ, Shan SB, Zhou YH, Zhong LY. Diabetes mellitus and the risk of gastrointestinal cancer in women compared with men: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer.* 2018 16;18(1):422. doi: 10.1186/s12885-018-4351-4
8. García-Monzón C, Lo Iacono O, Mayoral R, González-Rodríguez A, Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011;54:142-52.
9. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
10. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745-50.
11. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci.* 2016;61: 1356-64.
12. Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential. *Liver Int.* 2018 ;38 Suppl 1:64-66. doi: 10.1111/liv.13653. Review
13. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, García-Monzón C. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 ;41:328-349. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.
14. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Systematic Review. *JAMA.* 2015;313:2263-73.
15. Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, Fei SJ, Pang XL, Meng FD, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Gastroenterology.* 2016;22:8226-33.
16. Ampuero J, Sánchez-Torrijos Y, Aguilera V, Bellido F, Romero-Gómez M. New therapeutic perspectives in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 ;41:128-142. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.006.
17. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65:1183-95.
18. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care.* 2017;40:419-30.
19. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2016;150:1835-48.
20. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg.* 2004;14:54-9.
21. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:305-15.
22. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Metaanalysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:66-75.

23. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66:180-90.
24. A. Pérez Pérez, M. Murzi Pulgar, B. Cuyàs Espí, G. Soriano Pastor, P. Iruzubieta Coz, M. González Martínez, et al. Hígado graso no alcohólico en la diabetes mellitus tipo 2. *EDN*. 2017; 1 (2): 1-28.
25. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
26. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13: 643-54.
27. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367-72.
28. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233:3947-52.
29. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med*. 2011;270:41-9.

ANEXOS

Identificador del participante:

Nodo

C.Salud

Médico

Paciente

Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3años

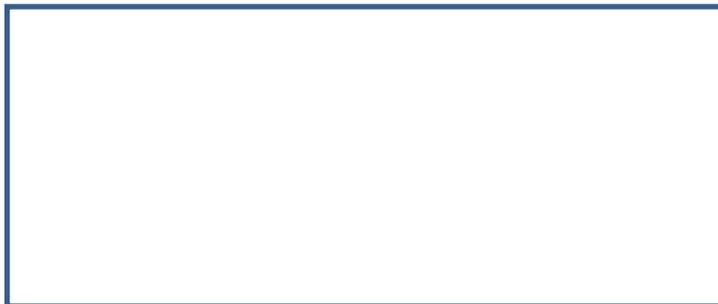
Fecha del examen

_____/_____/200
Día Mes Año

- | | | |
|--|--|--------------------------|
| 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 4 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?
(las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. | 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 3 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?
(porción individual: 12 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 7 o más vasos a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?
(1 plato o ración de 150 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana?
(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? | menos de 2 a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |



HOJA DE RECOGIDA DE DATOS HISTORIA NATURAL:



FECHA..

PESO ALTURA BMI

C Cintura CADERA

HTA FCO HTA

ALCOHOL (GR /DIA)

FUMADOR

CAFE (TAZAS/DIA)

BEBIDAS CARBONATADAS (cc /DIA)

DM FCO DM FECHA DEL DIAGNOSTICO

DISLIPEMIA FCOS DISLIPEMIA

E CEREBRO V-CARD V ACTUAL O PASADA. Fecha FCOS

E VASCULAR PERIFERICA FECHA

NEOPLASIAS TIPO FECHA

E. RENAL CRONICA

VARICE ESOFAGICAS

COMPLICACIONES HEPATICAS (ASCITIS, HDA, EH, SHR, PBE) FECHA

HCC FECHA

FALLECIMIENTO FECHA CAUSA

TOH FECHA

COMORBILIDADES

TTO DE LA ESTEATOSIS (DIETA, EJERCICIO, LEGASIL, OTROS)

S. METABOLICO: CIN >102/>88... TG>150... HDL<40/<50... TA 130/85... GLUC >100... TOTAL:

ANALITICA FECHA ULTIMA ANALITICA (SI NO EN 2017, SOLICITAR)

Fibroscan

ECOFRAFIA