



XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA.

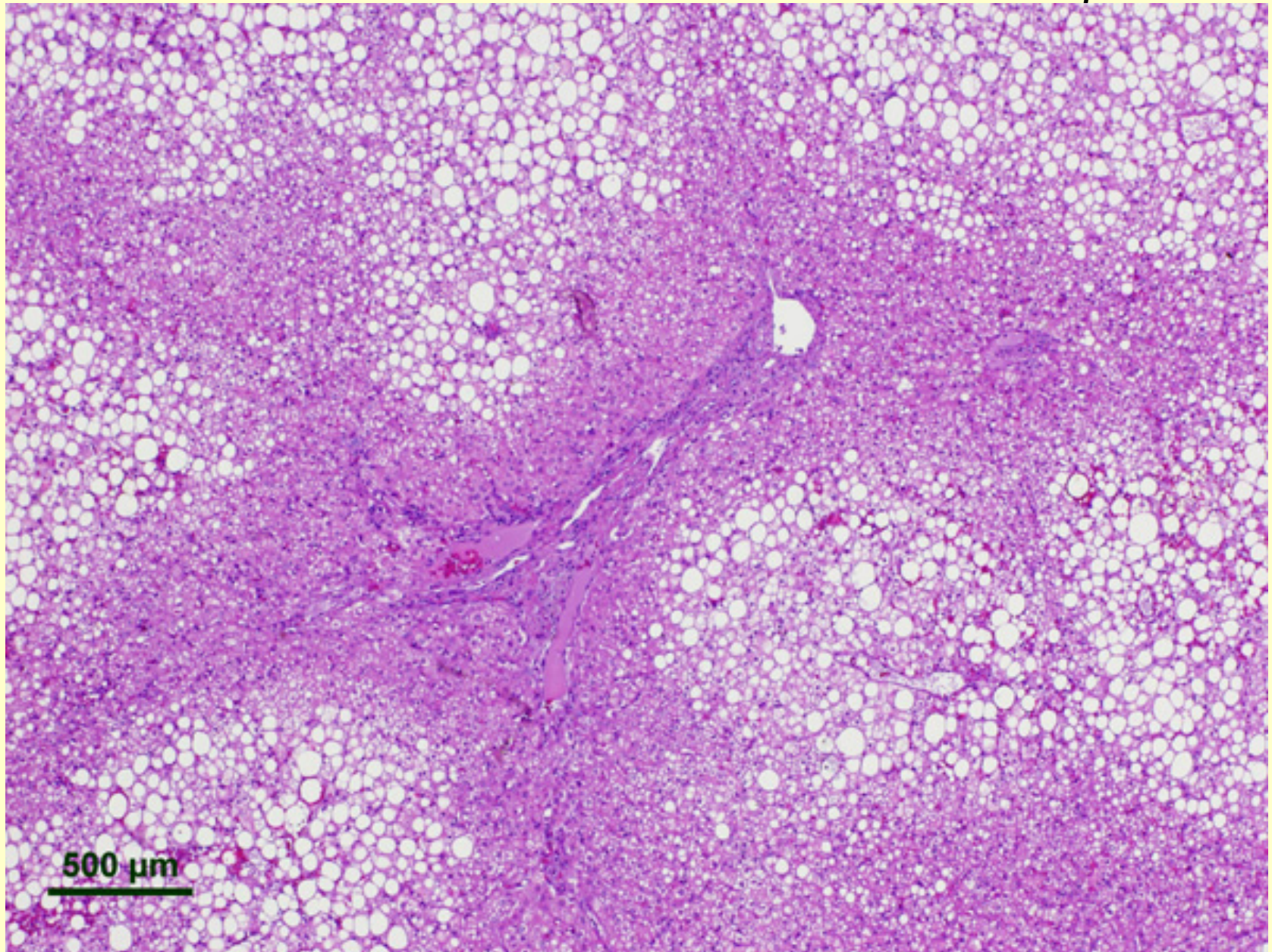
La Coruña, 20 de noviembre de 2008

DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA: ¿ES NECESARIA LA BIOPSIA HEPÁTICA?

Jorge Quiroga

Unidad de Hepatología
Dpto. de Medicina Interna
Clínica Universitaria de Navarra

Centro de Investigación Biomédica
en Red de Enfermedades Hepáticas
y Digestivas (CIBEREHD)





NO REGLAS DEFINIDAS

- **“LA BIOPSIA HEPÁTICA ES A VECES ÚTIL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA” (Grant A y Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. Gut 1999; 45. Suppl. IV: 1-11).**
- **“ES CONTROVERTIDO SI DEBE REALIZARSE BIOPSIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA” (Levitsky J, Mailliard ME . Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. Semin Liv Dis 2004; 24: 233-247).**



BIOPSIA HEPÁTICA

- **CLÁSICAMENTE: “ESTÁNDAR-ORO” PARA LA EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS**
- **REPRESENTA 1/50000 PARTES DEL HÍGADO**
- **VARIACIÓN ENTRE MUESTRAS**
- **VARIACIÓN ENTRE OBSERVADORES**
- **DEPENDIENTE DE “CALIDAD”: MÍNIMO 6, IDEAL > 11 ESPACIOS PORTA COMPLETOS**
- **RIESGO DE COMPLICACIONES**

COMPLICACIONES

- MUERTE 1/10000 (•)
- HEMORRAGIA 1/100
- FUGA BILIAR 1/1000
- DOLOR IMPORTANTE 1/10-20
- DOLOR 1/4
- COMPLICACIONES RARAS:
 - HEMOBILIA
 - NEUMOPERITONEO, NEUMOTÓRAX,
 - SHOCK SÉPTICO
 - ABSCESO SUBFRÉNICO
 - FÍSTULA ARTERIO-VENOSA HEPÁTICA
 - RUPTURA DE AGUJA
 - OTRAS

(•) Hasta 0,33% en algunas series. Tener en cuenta factores de riesgo

Grant y Neuberger. Gut 1999; 45 (Suppl IV): 1-11
Siegel et al. Clev Clin. J. Med. 2005; 72: 199-224



CONCORDANCIA ENTRE PATÓLOGOS EN HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

CONCORDANCIA

TIPO DE LESIÓN

EXCELENTE:

- PRESENCIA DE HCC
- CIRROSIS

ALTO:

- SEPTOS FIBROSOS
- TAMAÑO NÓDULOS
- REGENERACIÓN

MODERADO:

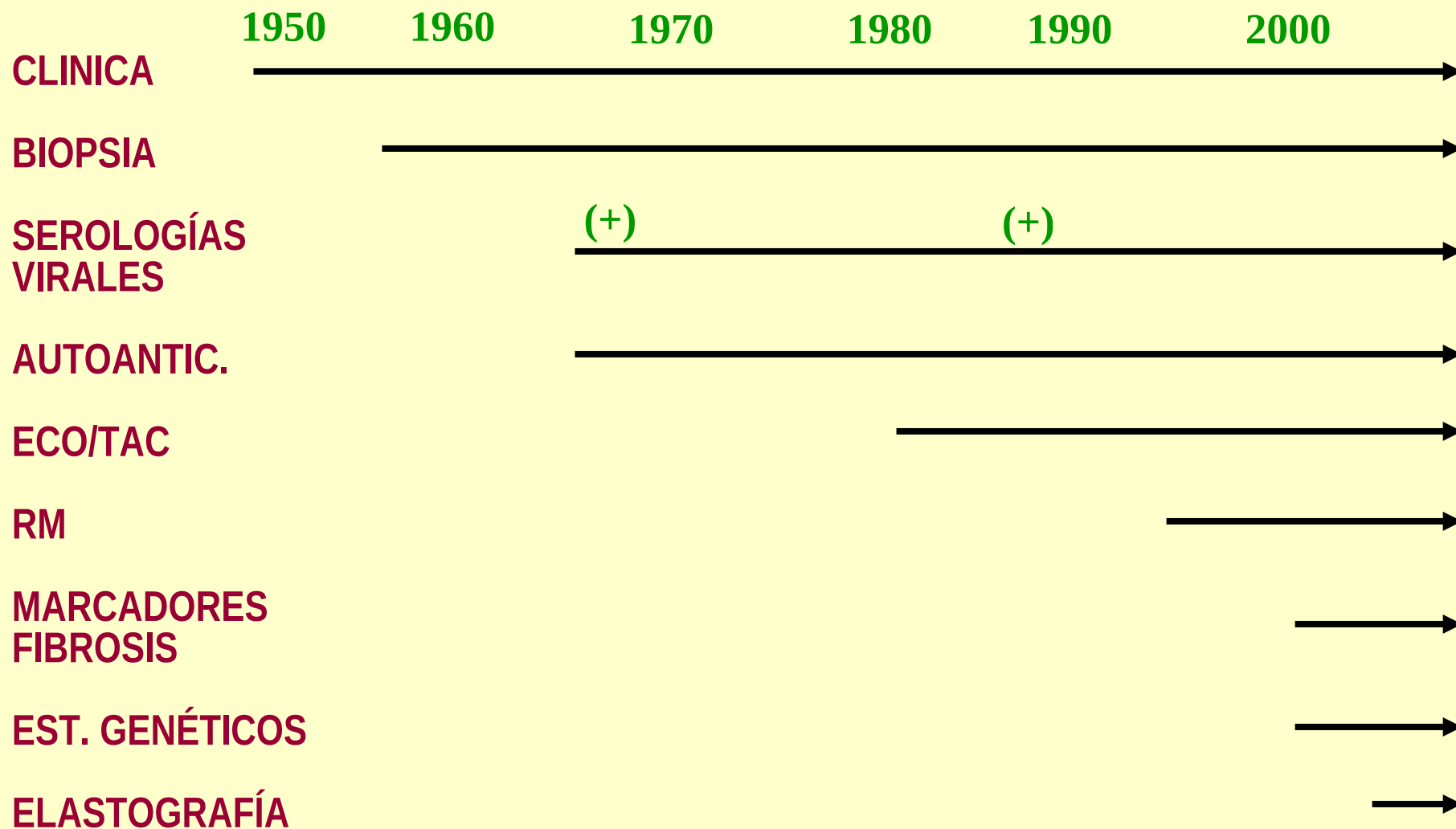
- INFLAMACIÓN LOBULILLAR
- CUERPOS DE MALLORY
- TIPO DE CÉLULA EN LOBULILLO
- INFILTRACIÓN O FIBROSIS PORTAL
- BALONIZACIÓN HEPATOCITARIA

POBRE:

- INTENSIDAD Y TOPOGRAFÍA DE ESTEATOSIS
- LESIÓN VENAS CENTROLOBULILLARES
- NECROSIS HEPATOCITARIA FOCAL
- FIBROSIS PERISINUSOIDAL Y PERICELULAR



DIAGNOSTICO DE ENF. HEPÁTICAS





USO DE BIOPSIA HEPÁTICA

INDICACIONES BIOPSIA(•) (n = 2084)

HEPATITIS C	54,1%
ALCOHOL	11,1%
HEPATITIS B, D	5,8%
HEMOCROMATOSIS	4,3%
E. COLESTÁSICAS	3,1%
H. AUTOINMUNE	1,0%
POST - TH	3,0%
<u>MISCELÁNEA</u>	<u>17,6%</u>



INDICACIÓN

PRINCIPIO:

- LA BIOPSIA HEPÁTICA ESTÁ JUSTIFICADA CUANDO EL BENEFICIO QUE SE ESPERA OBTENER DE CONOCER LA ANATOMÍA PATOLÓGICA SEA SUPERIOR AL RIESGO QUE SUPONE SU REALIZACIÓN.
 - DIAGNÓSTICO
 - PRONÓSTICO
 - TRATAMIENTO

REFLEXIÓN: EL MÉDICO DEBE EVITAR LA SENSACIÓN IRRACIONAL DE INSEGURIDAD QUE PRODUCE NO TENER BIOPSIA CUANDO DE ÉSTA NO SE VAYA A DERIVAR NINGÚN CAMBIO DE CONDUCTA CLÍNICA.

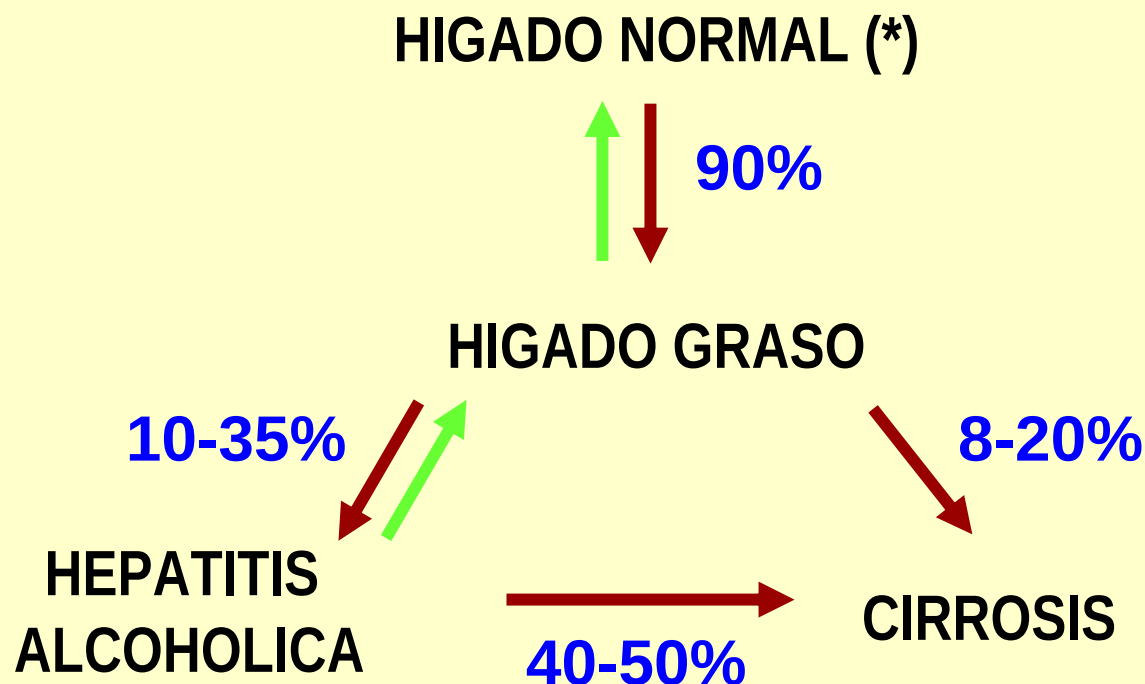


ESPECTRO ANATOMOPATOLÓGICO





ENFERMEDAD HEPATICA ALCOHOLICA



* CONSUMO DE ALCOHOL > “UMBRAL DE TOXICIDAD”



PRESENTACIÓN HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

- **HALLAZGO CLÍNICO, BIOQUÍMICO O DE IMAGEN EN PACIENTE ASINTOMÁTICO (desde esteatosis sin alteración analítica hasta cirrosis)**
- **CONSULTA POR CLÍNICA INESPECÍFICA O POR OTRO MOTIVO, INCLUYENDO DAÑO EXTRAHEPÁTICO POR ALCOHOL (desde esteatosis sin alteración analítica hasta cirrosis)**
- **HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE**
- **COMPLICACIÓN DE CIRROSIS**

En paciente con consumo conocido o no de alcohol



INDICACIONES

- **SIN DIAGNÓSTICO PREVIO**
 - **CONFIRMACIÓN DE DIAGNÓSTICO**
 - **DESCARTAR CAUSAS DIFERENTES O ADICIONALES DE DAÑO HEPÁTICO**
 - **CON O SIN DIAGNÓSTICO PREVIO**
 - **EVALUAR LA GRAVEDAD DEL DAÑO**
 - **OBTENER DATOS PRONÓSTICOS**
 - **DECISIÓN TERAPÉUTICA**
-
- **ENSAYOS CLÍNICOS**
-



DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

- **INGESTA SUFICIENTE DE ALCOHOL**
 - **HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN**
 - **HALLAZGOS ANALÍTICOS SUGESTIVOS**
 - **EXCLUSIÓN ANALÍTICA DE OTRAS CAUSAS**
 - **ESTUDIOS DE IMAGEN**
-
- **LA INGESTA DE ALCOHOL NO PROTEGE DEL RESTO DE CAUSAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA**
 - **LA PREVALENCIA DE OTRAS CAUSAS ES MÁS COMÚN EN PACIENTES ALCOHÓLICOS QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL**
-



El diagnóstico etiológico clínico de enfermedad hepática alcohólica es bastante fiable

	Van Ness et al	Talley et al
SENSIBILIDAD	91%	79%
ESPECIFICIDAD	97%	98%
VPP	88%	
VPN	96%	

Van Ness et al. Ann Inter Med. 1989; 111: 473-478
Talley et al. J. Clín Gastroneterol 1988; 10: 647-650

1/110 pacientes diagnóstico alternativo (etanol > 150 g/día)

(Elphick et al. Am J. Gastroenterol 2007; 102; 780-788.)



SOSPECHA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA





IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS O TERAPÉUTICAS DE LA BIOPSIA

- **ESTEATOHEPATITIS NO ETÍLICA**
 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DIFÍCIL
 - NO NECESARIA PARA TRATAMIENTO
- **HEPATITIS AUTOINMUNE (SI ANTIC. +)**
 - ANATOMÍA PATOLÓGICA DIAGNÓSTICA O SUGESTIVA
 - COMPONENTE DEL “SCORE DIAGNÓSTICO INTERNACIONAL”
 - INFLUYE EN TRATAMIENTO
- **HEMOCROMATOSIS (SI HIPERFERRITINEMIA)**
 - PATRÓN CARACTERÍSTICO E “ÍNDICE HEPÁTICO DE HIERRO”
 - PUEDE INFLUIR EN TRATAMIENTO
- **HEPATITIS C (si +)**
 - A-P PUEDE “REPARTIR RESPONSABILIDADES”
 - PUEDE INFLUIR EN TRATAMIENTO



UN CASO COMÚN

VARÓN DE 43 AÑOS

- 120 GRAMOS DE ALCOHOL AL DÍA
- SOBREPESO, HIPERCOLESTEROLEMIA HIPERTRIGLICERIDEMIA
- HÍGADO PALPABLE A 1-2 CM BAJO ARCADA COSTAL SIN ESTIGMAS
- DE ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA
- VIDA NORMAL, BUEN ESTADO GENERAL, SEDENTARISMO
- GOT 60 UI/ML
- GPT: 40 UI/ML
- GGT: 235 UI/ML
- RESTO DE ANALÍTICA NORMAL.
- ESTUDIO ESTÁNDAR DE HEPATOPATÍA NEGATIVO
- ECOGRAFÍA: ESTEATOSIS

¿CÚAL ES LA CONDUCTA CORRECTA?



BIOPSIA EN ALTO CONSUMO DE ALCOHOL

256 PACIENTES INGRESADOS EN UN DPTO DE MEDICINA INTERNA
POR MOTIVOS DISTINTOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA O DESCOMPENSACIÓN

	VARONES (N: 180)	MUJERES (N: 76)
EDAD (AÑOS)	41 (19-70)	43 (19-75)
ETANOL (g/día)	198 (70 - > 400)	160 (70-350)
<u>HALLAZGOS:</u>		
ESTEATOSIS	51%	30,3%
HEPATITIS ALCOHÓLICA	30,6%	43,4%
CIRROSIS	11,1%	9,2%
CIRROSIS + HEPATITIS	7,2%	17,1%

EL SÍNDROME DE DEPRIVACIÓN SE ASOCIÓ A MENOR RIESGO DE CIRROSIS Y MAYOR RIESGO
DE HEPATITIS ALCOHÓLICA Y PATRÓN IRREGULAR DE CONSUMO DE ALCOHOL



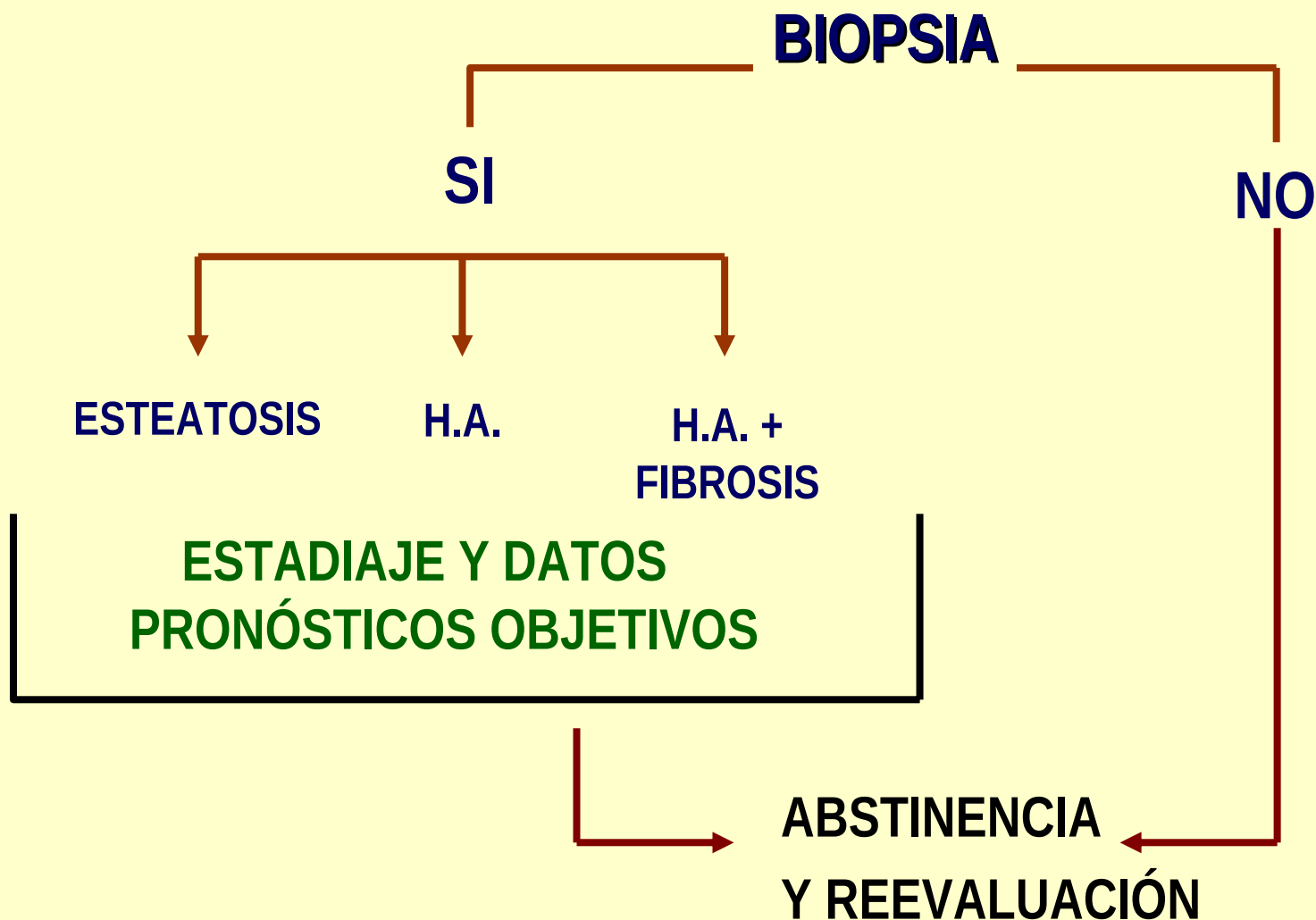
PROGRESIÓN DE FIBROSIS



- ESTEATOSIS $p < 0.04$
- HEPATITIS ALCOHÓLICA $p < 0.0004$
- PRESENCIA DE FIBROSIS $p < 0.0001$



UN CASO COMÚN 2





HEPATITIS ALCOHÓLICA

- **ESPECTRO CLÍNICO MUY AMPLIO**
- **CASOS GRAVES, MORTALIDAD DEL 50%**
- **CASOS GRAVES SE BENEFICIAN DE GLUCOCORTICOIDES**
- **EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES AUMENTA EL RIESGO DE INFECCIÓN.**
- **LA CIRROSIS SUBYACENTE EMPEORA EL PRONÓSTICO**
- **EL DIAGNÓSTICO ES ANATOMOPATOLÓGICO**



PRONÓSTICO HEPATITIS ALCOHÓLICA

MODELO

VARIABLES

	Edad	Bil	Bil 7º	T. Prot	Creat	Urea	Leuc	Alb
F.D. MADDREY (1)		+		+				
MELD (2)		+		+	+			
GLASGOW (3)	+	+		+		+	+	
LILLE (4)	+	+	+	+	+			+
ABIC (5)	+	+		+	+			

(1) Maddrey et al. *Gastroenterology* 1978; 15: 193-199.

(3) Forrest EH et al. *Gut* 2007; 56: 1743-1746.

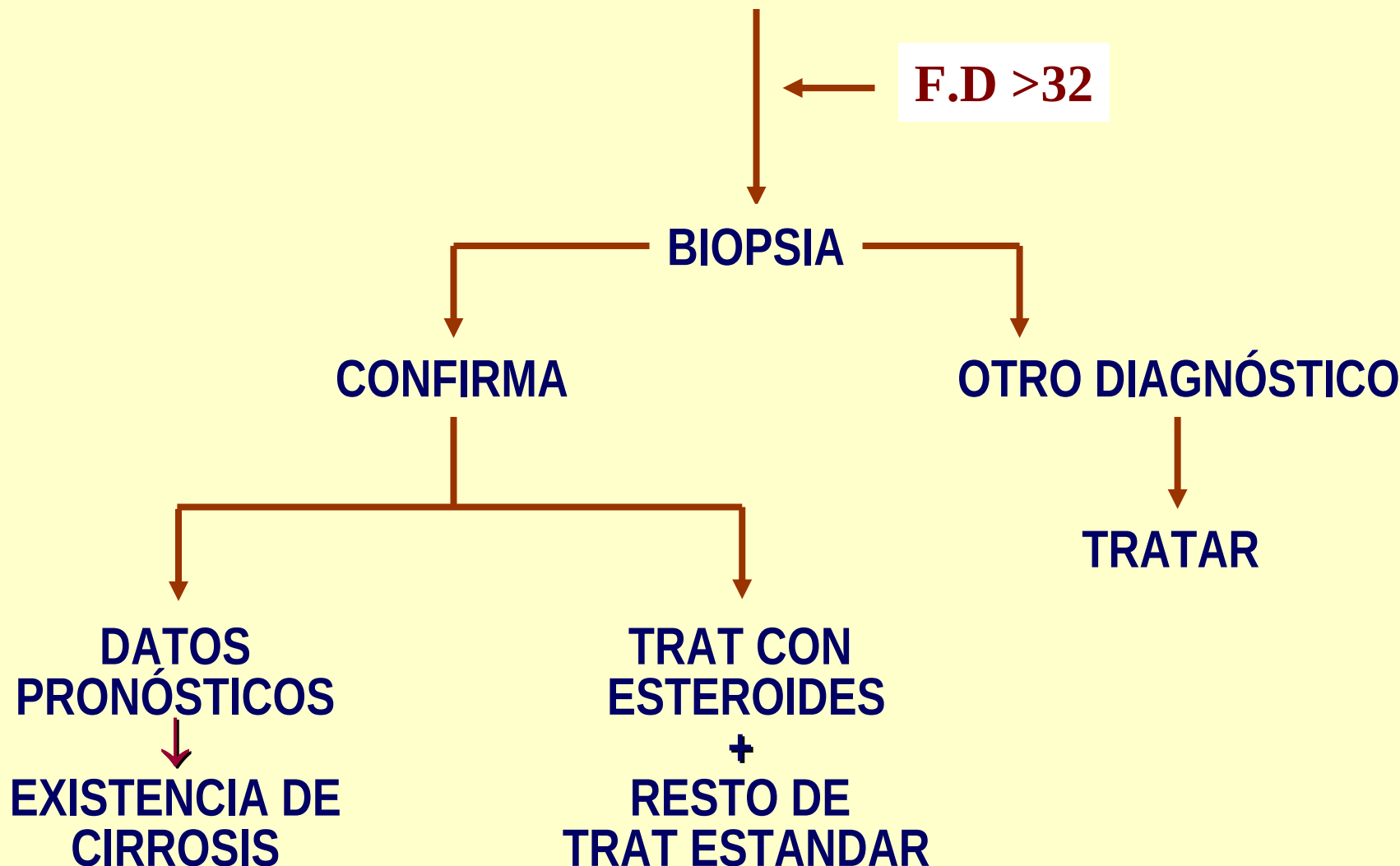
(5) Dominguez et al. *Am J. Gastroenterol* 2008; 103: 1-10

(2) Dunn et al. *Hepatology* 2005; 41: 353-358

(4): Louvet et al. *Hepatology* 2007; 45: 1348-1354



SOSPECHA DE HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE





BIOPSIA TRANSYUGULAR

PACIENTES: 7649

INDICACIONES PRINCIPALES:

COAGULOPATÍA Y ASCITIS

ÉXITO: 96,8 %

FASES: 2,7

ESPACIOS PORTA COMPLETOS: 6,8

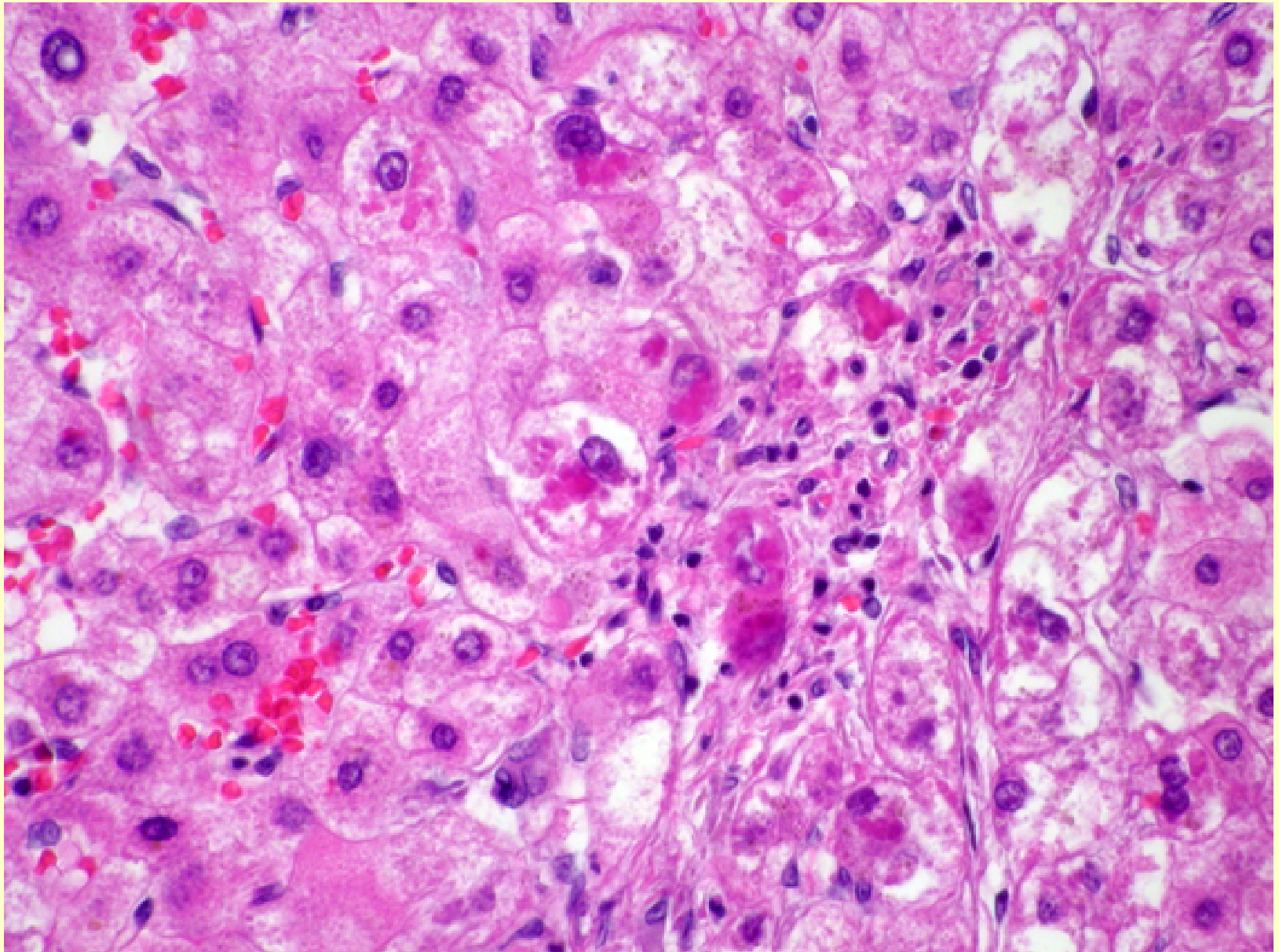
DIAGNOSTICO: 96,1%

TRUCUT > MENGHINI > OTRAS

MORTALIDAD 0,09%

HEMORRAGIA 0,06%

ARRITMIAS VENTRICULARES 0,03%



Cortesía del Dr. Sola. Dpto de A. Patológica CUN



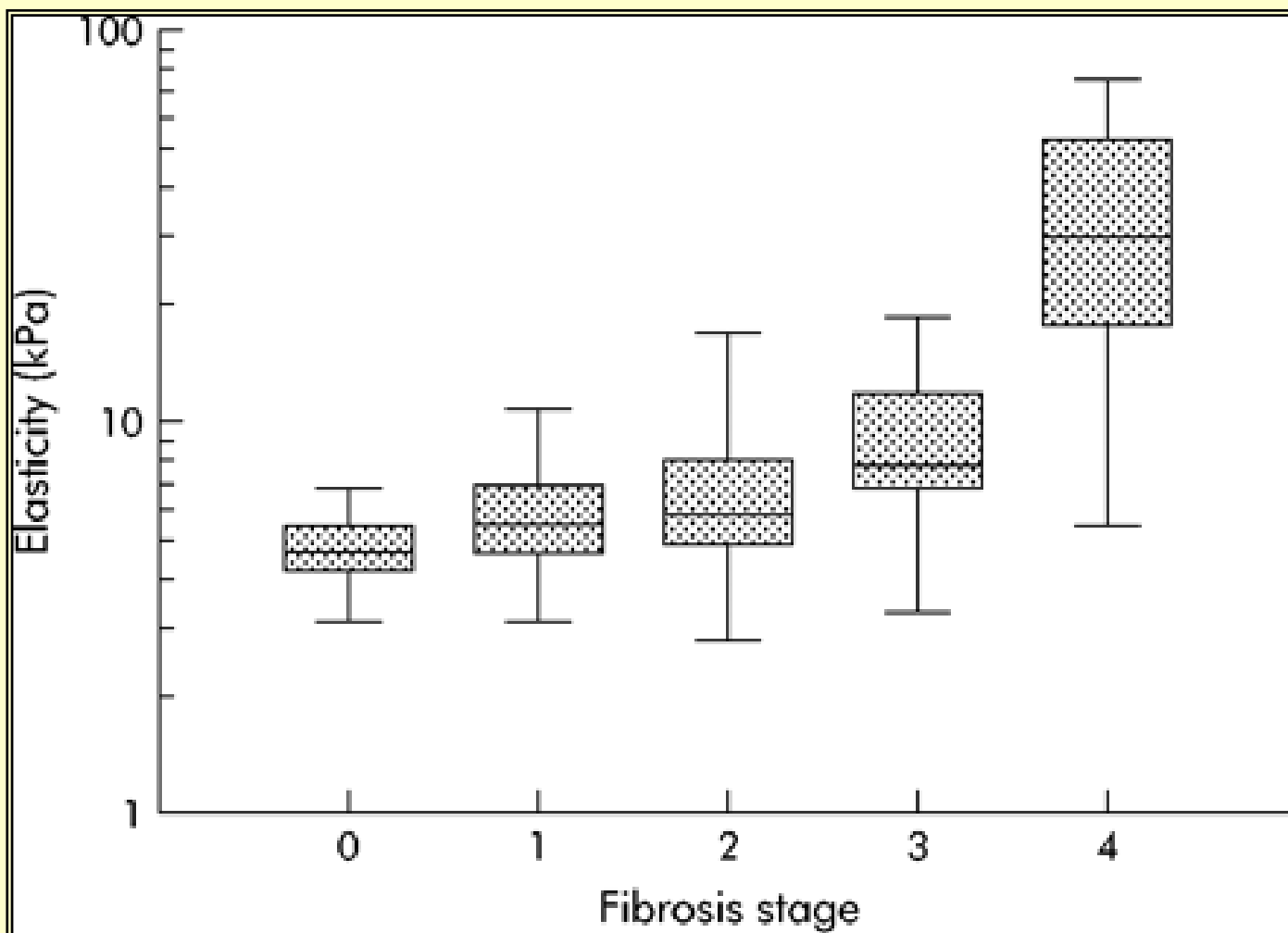
IMPLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS ETÍLICA

- **PRONÓSTICO VITAL**
- **LA ABSTINENCIA MEJORA EL PRONÓSTICO**
- **OBLIGA A REVISIONES PERIÓDICAS Y
EXPLORACIONES INSTRUMENTALES**
- **TRASPLANTE EN PERSPECTIVA**

¿PUEDE DIAGNOSTICARSE SIN BIOPSIA?



ELASTOGRAFÍA EN HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA





Elastografía en hepatopatía etílica

FIBROSIS METAVIR	VALOR DE CORTE (kPa)	SENSIB (%)	ESPEC (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABROC
$F \geq 1$	5,9	83	86	97,6	35,3	0,84
$F \geq 2$	7,8	80	90,5	93	70	0,91
$F \geq 3$	11	86,7	80,5	81,8	0,90	0,90
$F = 4$	19,5	85,7	84,2	68,6	0,94	0,92



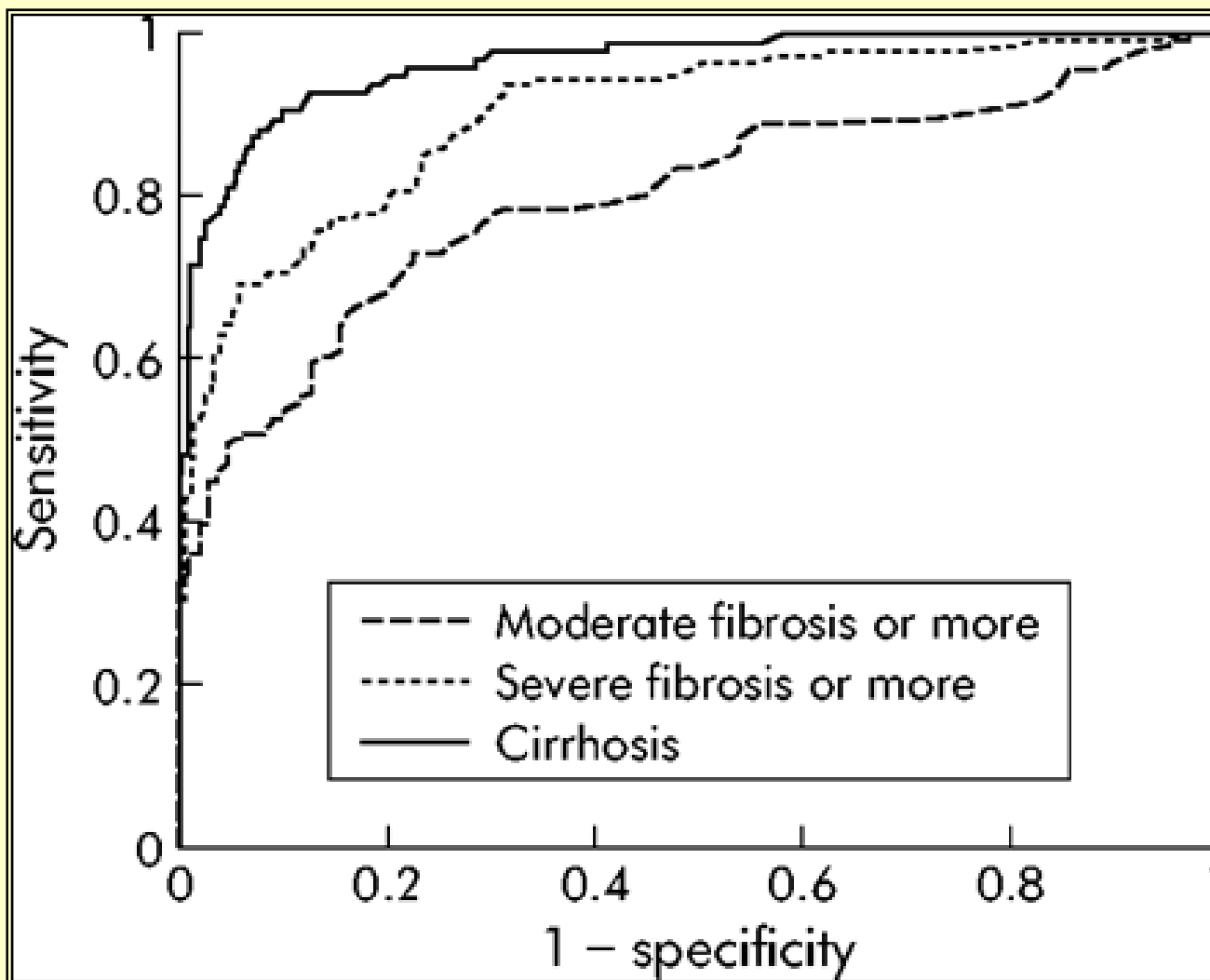
ESTIMACIÓN DE FIBROSIS EN HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

FIBROSIS HEPÁTICA (METAVIR) (ÁREAS BAJO CURVA ROC)

	F $\geq$ 3	F4
FIBROSCAN	0,90 (0,82-0,97)	0,92 (0,87-0,98)
FIBROMETER	0,88 (0,80-0,95)	0,85 (0,74-0,96)
FIBROTEST	0,80 (0,70-0,91)	0,84 (0,72-0,97)
HEPAScore	0,83 (0,74-0,93)	0,76 (0,63-0,90)
A. HIALURÓNICO	0,83 (0,74-0,92)	0,80 (0,68-0,92)
PGA	0,84 (0,74-0,94)	0,89 (0,82-0,97)
PGAA	0,86 (0,76-0,96)	0,83 (0,73-0,93)
APRI	0,43 (0,30-0,56)	0,56 (0,38-0,73)



ELASTOGRAFÍA EN HEPATOPATÍA ETÍLICA. DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS





SOSPECHA DE CIRROSIS ALCOHÓLICA

TEST ANALÍTICOS
DE FIBROSIS

ELASTOGRAFÍA

FIBROSIS INTENSA

NO

BIOPSIA

DESCARTAR
HTP
NO CIRROTICA

RESTO DE ESTUDIO
ETIOLÓGICO (-)

SI

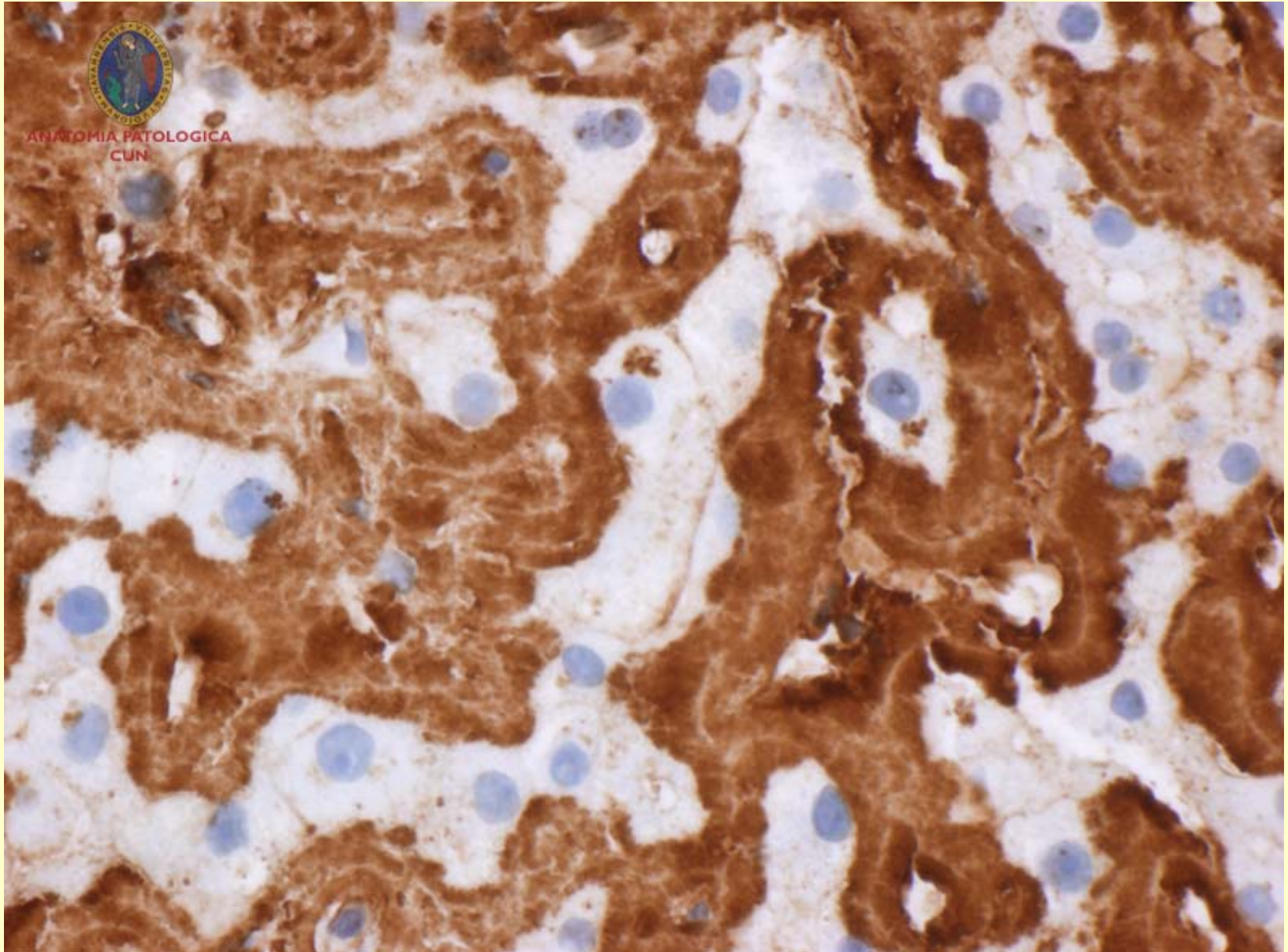
¿NO BIOPSIA?



SORPRESAS DIAGNÓSTICAS

VARÓN 67 AÑOS SIN ANTECEDENTES VALORABLES

- **80 - 120 G DE ETANOL /DÍA**
- **ASÍNTOMÁTICO HASTA 3 MESES ANTES DE LA CONSULTA: ICTERICIA LEVE, ASCITIS, EDEMAS MALEOLARES, HEPATOMEGALIA 2 CM, ESPLENOMEGALIA MÍNIMA, PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR**
- **ECOGRAFIA SUGESTIVA DE CIRROSIS**
- **TRAT. DIURÉTICO Y ABSTINENCIA DE ALCOHOL SIN MEJORÍA**
- **BIL 3 MG/DL, INR 1,6, ALB: 3,1 G/DL, CR 1,4 MG/DL., PLAQ: 110000/MM³**



Cortesía del Dr. Sola. Dpto de A. Patológica CUN

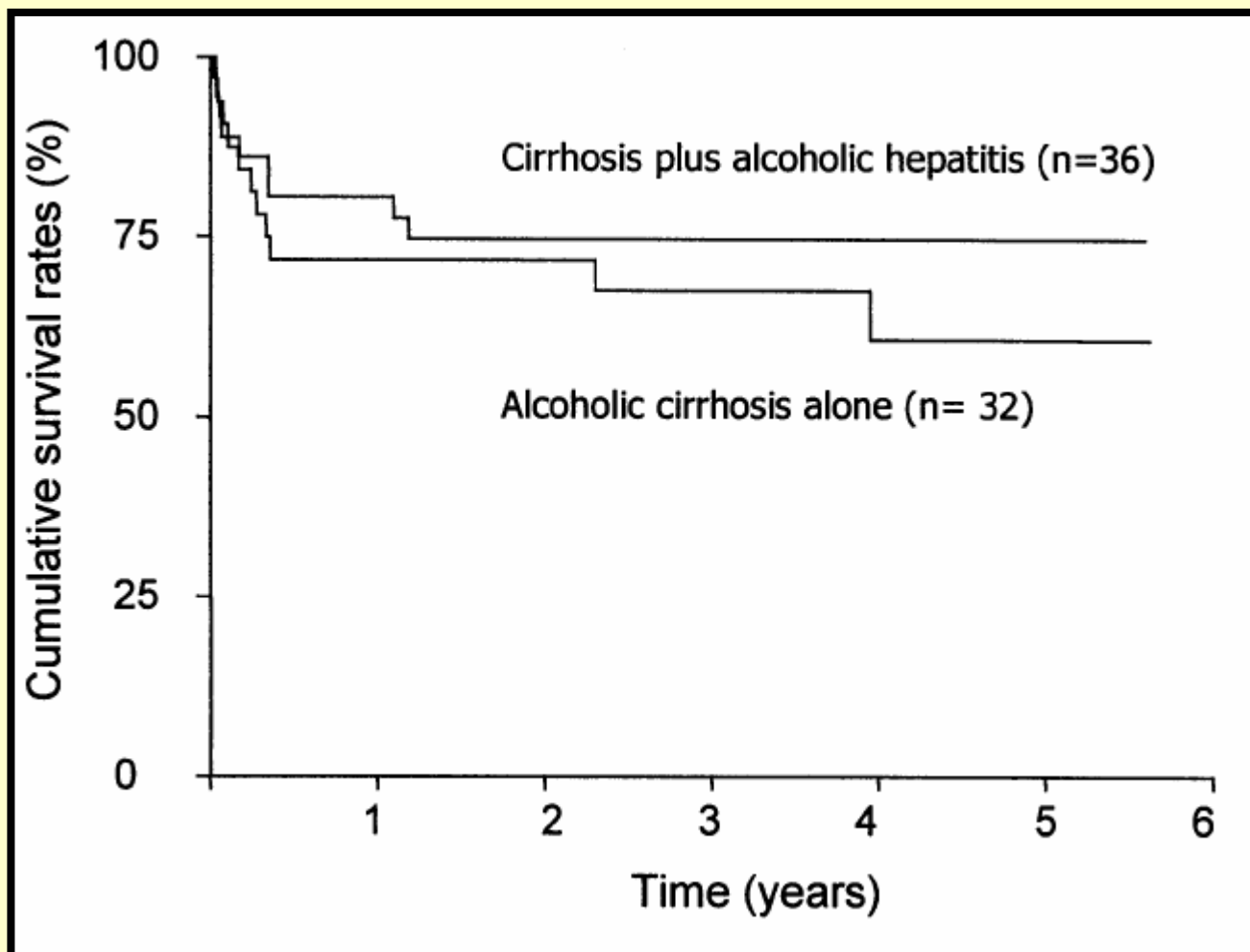


BIOPSIA EN EL CANDIDATO A TRASPLANTE

- **SI CUMPLE CRITERIOS DE TRASPLANTE NO ES NECESARIA LA BIOPSIA.**
- **LA BIOPSIA NO ESTÁ INDICADA PARA BUSCAR DATOS HISTOLÓGICOS DE HEPATITIS ALCOHÓLICA YA QUE SU PRESENCIA NO INFLUYE EN LA EVOLUCIÓN POST-TH**

Tomé S et al. J Hepatol 2002; 36: 793-798.

Wells et al. Liver Transpl 2007; 13: 1728-1735





INFLUENCIA DE BIOPSIA EN ABSTINENCIA

	ABSTINENCIA		
	> 12 MESES (N = 65)	< 12 MESES (N = 177)	P
EDAD	46 ± 8	44 ± 9	< 0.03
MUJER	45%	39%	NS
INGESTA/DÍA (g)	176 ± 105	210 ± 136	0.025
COMPL. EXTRAHEPÁTICAS	17%	33%	0.017
GGT (x LSN)	4,4 ± 5,8	7,3 ± 9,7	0.003
ENDOSCOPIA ALTA	65%	66%	NS
TRAT. IV.	20%	38%	0.008
BIOPSIA HEPÁTICA	37%	52%	0.049

En análisis multivariado la única variable significativa fue la edad.
Trabut et al. Alcohol Alcohol 2008; 43: 559-563

OPINIÓN DE MÉDICOS

CONSUMO DE ALCOHOL > 120 g/día. RESTO ESTUDIO ETIOLÓGICO DE ENF. HEPÁTICA (-)

SITUACIÓN CLÍNICA (•)	HEPATÓLOGOS	DIGESTÓLOGOS	INTERNISTAS
ESTEATOSIS + ↑ GGT	0%	0%	0%
ESTEATOSIS + ↑ GGT + ↑ TRANS.	16% + 84% (•)	20% + 80%	0 + 100%
HEPATITIS ALCOHÓLICA	84%	60%	33%
CIRROSIS COMPENSADA	32 + 48%	100%	33%
CIRROSIS DESCOMPENSADA	32%	60%	33%
CIRROSIS PRE-TH	0%	20%	0%

(•) DEFINIDA POR DATOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y DE IMAGEN.

(•) SI ELASTOGRAFÍA PATOLÓGICA: 100%



CONCLUSIONES

- **LA B.H. HA SIDO ESENCIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA HISTÓRICAMENTE.**
- **EL DESARROLLO DE MÚLTIPLES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS HA CONVERTIDO LA BIOPSIA HEPÁTICA EN PROCEDIMIENTO SELECTIVO NO RUTINARIO.**
- **ESTA ESTRATEGIA BASADA EN EL “BUEN SENTIDO CLÍNICO” DEBE SER REFRENDADA POR ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE DEFINAN EL VALOR DE LAS EXPLORACIONES NO INVASIVAS Y LAS SITUACIONES EN QUE LA B.H. OFRECE VENTAJAS DIAGNÓSTICAS, PRONÓSTICAS O TERAPÉUTICAS.**