

DOCUMENT DE POSICIONAMENT

Vies Clínicas Malalties Hepàtiques

Alteració del perfil hepàtic: Maneig Inicial

Hepatitis Víriques

Malalties colestàsiques cròniques [Colangitis Biliar Primària (CBP) i colangitis esclerosant primària (CEP)] i Hepatitis autoimmune

Hepatopatia alcohòlica

Malaltia per fetge gras no alcohòlic

Hiperferritinèmia

Trobada de nòduls hepàtics en l'ecografia

Patologia Biliar



Societat
Catalana de
Digestologia



L'Acadèmia
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS





Correspondència

Sabela Lens

Servei Hepatologia,
Esc 7-9, Planta 3,
Hospital Clínic de Barcelona
C/Villarroel 170, 08036 Barcelona
slens@clinic.cat

Alteració del perfil hepàtic: Maneig Inicial

José Antonio Carrión. Secció d'Hepatologia, Hospital del Mar. Barcelona

Montse Forné. Servei Aparell Digestiu, Hospital Mútua de Terrassa

Index

1. Definició
2. Etiologia
3. Abordatge inicial
 - 3.1 Anamnesis completa
 - 3.2 Exploració
 - 3.3 Proves complementàries
4. Criteris de derivació a urgències
5. Criteris de derivació a Especialista de Digestiu del CAP (RAE Digestiu)
6. Criteris de derivació a CCEE d'Hepatologia/Digestiu Hospitalària
7. Referències



1. Definició

- **Citòlisi:** elevació de les transaminases AST/ALT, generalment ≥ 2 UNL.
- **Colèstasi:** elevació de la FA (sola o amb elevació de GGT i/o de bilirubina amb o sense transaminases).

2. Etiologia

- Les causes més freqüents d'aixecament de transaminases transitòria son les hepatitis virals limitades, els tòxics i l'esforç físic.
- Les causes més freqüents d'aixecament de transaminases mantingut son el fetge gras no alcohòlic" (FGNA), el consum patològic d'alcohol i les infeccions virals".
- L' elevació aïllada de GGT pot traduir síndrome metabòlica.
- L' elevació aïllada de FA pot traduir patologia òssia

Taula 1. Causes més freqüents d'aixecament de transaminases amb o sense colèstasi

Sense colèstasi	Amb colèstasi
Freqüents	Freqüents
<ul style="list-style-type: none"> • Fetge gras no alcohòlic (FGNA) • Alcoholisme • Infeccions víriques • Medicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicaments • Alcoholisme • Infeccions víriques
Poc freqüents	Poc freqüents
<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosi • Malaltia celíaca • Malalties musculars • Hepatitis autoimmunes • Malaltia de Wilson 	<ul style="list-style-type: none"> • Colangitis biliar primària (CBP) • Colangitis esclerosant primària (CEP) • Granulomes
Molt rars	Molt rars
<ul style="list-style-type: none"> • Dèficit d'alfa 1 antitripsina • Disfunció tiroïdal • Insuficiència suprarenal • Glucogenosis • Anèmia hemolítica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sd de Alagille • Sd de Turner

3. Abordatge inicial

3.1 Anamnesis completa

- Edat i ètnia del pacient
- Antecedents familiars de malaltia hepàtica o càncer de fetge (causes genètiques com hemocromatosi o malaltia de Wilson)
- Factors de risc per al FGNA com la diabetis, l'obesitat, hiperlipidèmia
- Consum d'alcohol (incloent-hi la història de família)
- Medicaments, productes herbaris o suplementes dietètics (2 setmanes a 3 mesos abans)
- Factors de risc de l'hepatitis viral (incloent però no limitat): l'ús intravenós/intranasal de drogues, pírcings, tatuatges, història sexual, viatges i ocupació)
- Emfisema en la deficiència de alfa-1-antitripsina
- Antecedent d'episodi de febre amb o sense faringitis, amigdalitis, artritis o diarrea
- Altres manifestacions com diarrea crònica (celíacs, trastorns de la tiroide, malaltia inflamatòria intestinal), pèrdua de força o dolor muscular (trastorns musculars (hereditaris i adquirits), exercici físic intens previ a l'examen analític o manifestacions neurològiques (malaltia de Wilson).

3.2 Exploració

- Signes i símptomes de malaltia hepàtica crònica avançada (icterícia, pruija, aranyes vasculars, visceromegàlies etc...) o descompensació (edemes, ascites, encefalopatia, hemorràgia gastrointestinal)

3.3 Proves complementàries

Si a la primera visita el pacient no ens fa sospitar de que es tractarà d'una alteració transitòria o si no te factors de risc de FGNA, consum patològic d'alcohol o infecció per VHB o VHC, s'haurà de realitzar un estudi més ampli, intentant en una primera etapa descartar les malalties més freqüents amb proves de laboratori i ecografia abdominal.

Taula 2. Proves analítiques complementàries

Bioquímica, Hemograma, Coagulació, Perfil hepàtic: AST, ALT, FA, GGT, Bi (total i directa), Colesterol i triglicèrids (Hemoglobina glicada si sospita FGNA)
Marcadors serològics d'infecció vírica Hepatitis Aguda: HBsAg, IgM-antiHBc, IgM-VHA, IgG-VHC, ARN-VHC (segons sospita: VHE, CMV, EBV, VHS, WZ)* Hepatitis Crònica: IgG-VHC (ARN-VHC si positiu) i HBsAg (immunosuprimits: RNA-VHE)
Proteïnograma, Perfil autoinmunitat i malalties colèstàsiques (AMA, ANA, AML, LKM)*
Ferritina i saturació de transferrina*
TSH i T4
Creatinfosfoquinasa i aldolasa
Anticossos antitransglutaminasa IgA, dosificació Inmunoglobulinas
Ceruloplasmina i excreció urinària de coure en 24 h (si ceruloplasmina és baixa)

* Veure capítol corresponent (Hepatitis víriques, Hepatitis Autoimmune o Hiperferritièmia)

4. Criteris de derivació a Urgències

Quan apareixen signes d'alarma (icterícia, febre, desorientació, semiologia d'ascites o massa hepàtica palpable, intolerància via oral) o alteració greu de la coagulació (TP<50% o INR>1.5). (Taula 3)

Taula 3. Criteris de derivació

	Definició	Derivació Urgències
Patrò citòlisi	ALT≥2-5x LSN	Signes d'alarma
Hepatitis aguda	ALT≥5x LSN	SI TP<50%
Patrò Colèstasi	FA≥1.5 x LSN +/- GGT≥3 x LSN	Signes d'alarma

LSN: límit superior normalitat, TP: temps protrombina

5. Criteris de derivació a Especialista de Digestiu del CAP (RAE Digestiu)

- Preferent: pèrdua de pes, dolor a hipocondri dret, elevació de transaminases > 10 x LSN. Demanar analítica completa (Taula 2) i ecografia urgents.
- Citòlisi de >6 mesos: demanar l'anàlítica, l'ecografia abdominal i fer la derivació.
- Colèstasi de >6 mesos: demanar l'anàlítica, l'ecografia abdominal i fer la derivació.

6. Criteris de derivació a CCEE d'Hepatologia/Digestiu Hospitalària

Veure protocol corresponent en funció del diagnòstic etiològic. També es valorarà la necessitat de remetre a especialitzada en cas de diagnòstic no concloent i necessitat de realització de biòpsia hepàtica

7. Referències

1. Bruguera M. Practical guidelines for examination of adults with asymptomatic hypertransaminasaemia. Gastroenterol Hepatol 2017;40:99-106.
2. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 2016;92:223-234.
3. Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients - What Should I Do? J Clin Transl Hepatol 2017;5:394-403.

Hepatitis Viriques

Mireia Miquel, Unitat d'Hepatologia, Servei d'Àparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Tauli, Barcelona.

Rosa M^a Morillas, Secció Hepatologia, Servei Àparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona.

Joan Carles Quer, Servei Àparell Digestiu, Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Index

1. Hepatitis virals. Definicions
2. Hepatitis virals agudes
 - 2.1 Presentació clínica
 - 2.2 Diagnòstic i evolució
 - 2.3 Tractament
 - 2.4 Control i seguiment
3. Hepatitis virals cròniques
 - 3.1 Identificació de possibles pacients infectats
 - 3.2 Diagnòstic
 - 3.3 Proporcionar informació per prevenir la transmissió del virus
 - 3.4 Derivació del pacient a l'hepatòleg
 - 3.5 Tractament
 - 3.6 Seguiment posterior a la curació de la infecció
4. Referències
5. Annexos

1. Hepatitis virals. Definicions

L'hepatitis vírica aguda es defineix com una lesió inflamatòria difusa del fetge produïda per un agent viral. És una malaltia aguda del fetge que, habitualment, incideix en una persona prèviament sana i que es caracteritza per una elevació transitòria (menys de 6 mesos) de les transaminases. Sol ser de més de 10 vegades el valor superior de la normalitat, amb predomini ALT>AST, acompanyada freqüentment d'icterícia i de manifestacions generals i digestives, com nàusees, anorèxia, astènia i molèsties abdominals. Existeixen diversos virus hepatotrops amb característiques diferents en quant a la capacitat de produir lesió hepàtica (Taula 1).

L'hepatitis es considera "crònica" quan l'alteració analítica persisteix més de 6 mesos. Els virus que poden evolucionar a la cronicitat són el virus de l'hepatitis B (VHB) i el de l'hepatitis C (VHC). El virus de l'hepatitis E també pot evolucionar a cronicitat en alguns casos (immunosupressió).

El paper del metge d'atenció primària en el maneig de les hepatitis víriques és de notable importància, amb un paper fonamental en les estratègies de cribatge, però també abastant la detecció de pacients infectats, el diagnòstic clínic i serològic, la derivació a les consultes especialitzades dels pacients amb criteris de gravetat o d'aquells amb hepatitis crònica o cirrosi que requereixen una categorització i que poden beneficiar-se d'un tractament, la informació al pacient de mesures preventives i profilàctiques per evitar el contagi, la vacunació dels convivents i parelles sexuals i la resposta als dubtes i preguntes que puguin sorgir.

2. Hepatitis virals agudes

2.1 Presentació Clínica

Les hepatitis agudes tenen característiques clíniques similars, independentment de la causa que les provoca. La presentació clínica pot ser molt variable des de manifestacions lleus (fins i tot asimptomàtica) fins a quadres greus polisintomàtics. Existeixen diferents períodes clínics: un període d'incubació, que és variable segons el virus, una fase prodròmica o preictèrica, amb manifestacions clíniques generals, un període icteric de unes 2-6 setmanes de durada i una fase de convalescència. També poden aparèixer manifestacions extrahepàtiques (artràlgies, lesions dèrmiques, glomerulonefritis,...). S'han definit diferents formes clíniques: l'hepatitis anictèrica, sense el període icteric, forma de presentació més freqüent; l'hepatitis colestàsica, d'evolució prolongada amb signes de colèstasi (colúria, acòlia, pruija), hiperbilirubinèmia i augment de la FA i GGT; l'hepatitis greu, d'evolució tòrpida; la insuficiència hepàtica aguda greu (IHAG), que cal sospitar quan s'allargui el temps de protrombina i apareguin signes d'encefalopatia hepàtica.

2.2 Diagnòstic i evolució

El diagnòstic es basa en un quadre clínic compatible (anamnesi + exploració física) amb hipertransaminasèmia i positivitat dels marcadors serològics (Figura 1). És molt important l'anamnesi en quant a la possible utilització de fàrmacs potencialment hepatotòxics. En general, l'evolució de la majoria de les hepatitis agudes és benigna (Taula 1).

Taula 1. Criteris diagnòstics i evolució de les principals hepatitis agudes víriques

	Diagnòstic serològic	Via principal de transmissió	Període Incubació (dies)	Cronicitat	Risc IHAG
Hepatitis A	IgM anti-VHA	Fecal-oral	15-45	No	Si (inf 1%)
Hepatitis B	HBsAg, IgM-HBcAc, DNA-VHB (PCR)	Parenteral/Sexual/Vertical	40-180	Si	Si (inf 4%)
Hepatitis C	Anti-VHC, RNA-VHC	Parenteral/Sexual/Vertical	15-160	Si	No
Hepatitis E	IgM-VHE, RNA-VHE en serum o matèria fecal	Fecal-oral/Zoonosi	14-180	No**	Si (gestants)
CMV*	Primoinfecció: IgM-CMV Reactivació: virèmia (PCR)	Contacte amb fluids	30-60	Risc reactivació	Molt rar
VEB*	Primoinfecció: Paul-Bunell IgM-VCA EB Reactivació: virèmia (PCR)	Saliva	20-50	Risc reactivació	Molt rar
VHS*	Primoinfecció: IgM-VHS Reactivació: virèmia (PCR)	VHS-1: saliva VHS-2: sexual Contacte amb vesícules	3-5	Risc reactivació	Molt rar

CMV: Citomegalovirus, **VEB:** Virus Epstein-Barr, **VHS:** Virus Herpes Simple, **VCA:** antígen de la càpsida vírica. **IHAG:** Insuficiència Hepàtica Aguda Greu.

*Aquests virus afecten secundàriament al fetge. ** Pot cronificar en pacients Immunodeprimits. En cas de serologia positiva per HBsAg, cal descartar coinfecció per virus de l'hepatitis delta (anti-VHD), fonamentalment en pacients de risc (ADVP)

2.3. Tractament

En les hepatitis agudes el tractament principal és de suport i simptomàtic. S'aconsella seguir una dieta variada i equilibrada, evitar el consum d'alcohol, productes potencialment hepatotòxics i fàrmacs sedants i/o relaxants. En cas de prujia es pot administrar resincolestiramina.

En les hepatitis agudes només estaria indicat plantejar tractaments antivirals en casos d'hepatitis C i en determinades situacions d'hepatitis B: pacients amb curs clínic prolongat i símptomes persistents o icterícia important durant ≥ 4 setmanes, i aparició de signes de IHAG. També se tractaran casos molt concrets d'hepatitis E, com els malalts immunosuprimits. El tractament específic es farà a l'atenció especialitzada.

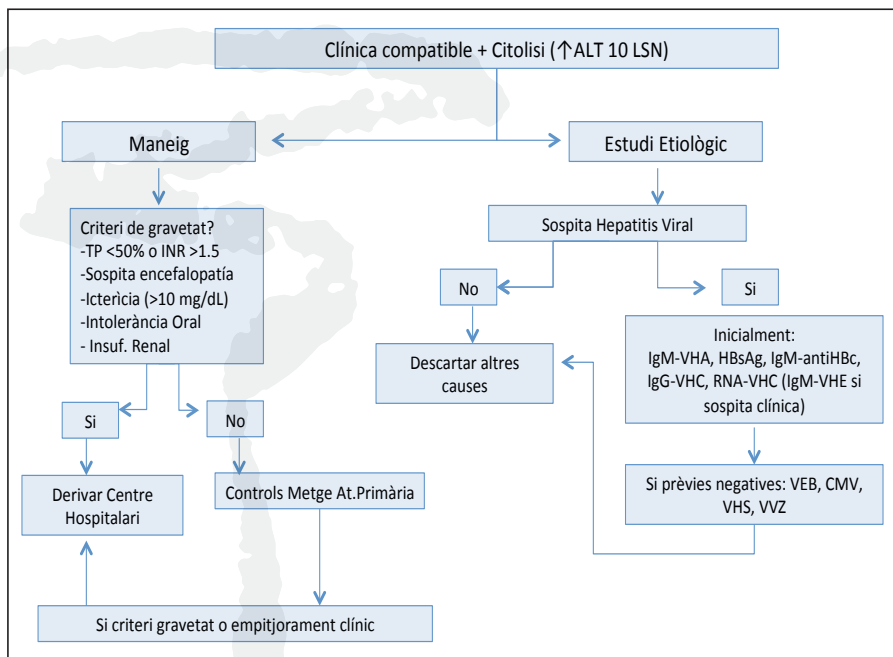
És important explicar als malalts els signes d'alarma (sobretot signes d'encefalopatia encara que siguin mínims: desorientació, somnolència, lentitud) i facilitar l'accessibilitat a un sistema de consulta urgent per aquestes situacions. També s'activaran les mesures adients de prevenció del contagi pels contactes del cas diana.

2.4. Control i seguiment:

En general, el seguiment i control de les hepatitis agudes es farà a l'Atenció Primària. Tot i que no hi ha pautes establertes de seguiment, sembla raonable fer un control clínic a la setmana, un control clínic i analític a la segona setmana i nous controls al mes i als 3 mesos. El control analític ha d'incloure hemograma, transaminases, bilirubina, glucosa, funció renal, ions i temps de protrombina. En malalts amb hepatitis aguda per virus B o C, amb risc d'evolució a la cronicitat, és molt important detectar si es produeix la seroconversió al finalitzar el seguiment. Si no és així o tenim sospita d'evolució a la cronicitat, cal remetre el pacient a una consulta especialitzada.

Si durant qualsevol moment del seguiment apareixen criteris de sospita de IHAG o alguna de les alteracions descrites a continuació, cal remetre el pacient a un centre hospitalari: Intolerància oral, afectació clínicament important o alteracions analítiques com allargament del temps de protrombina (INR $\geq 1,5$), insuficiència renal, hiperbilirubinèmia $>10\text{mg/dL}$, alteració conductual, somnolència o altres signes de sospita d'encefalopatia hepàtica.

Figura 1. Hepatitis viral aguda. Algorisme de maneig



3. Hepatitis virals cròniques

Els pacients amb hepatitis viral crònica representen un problema sociosanitari important, ja que poden transmetre la infecció mitjançant pràctiques de risc, i un percentatge variable poden desenvolupar fibrosi hepàtica avançada, cirrosi i finalment carcinoma hepatocel·lular.

El paper del metge d'atenció primària en la detecció i maneig de les hepatitis virals cròniques és ampli i molt important, abastant els següents aspectes:

3.1. Identificació de possibles pacients infectats

- S'hauria d'investigar la presència de VHB en els següents casos:
 - a) valors de transaminases elevats sense causa coneguda
 - b) persones amb factors de risc (Taula 2)

Les vies principals de transmissió del VHB abasten el contacte íntim (sexual o no sexual) amb persones infectades o l'exposició a la sang o als fluids corporals d'aquests individus. El VHB es troba en tots els fluids corporals de la persona infectada, el que inclou sang, semen, saliva i orina. L'hepatitis B no es contagia a través d'aliments, aigua o en compartir estris per menjar. La transmissió vertical des d'una mare infectada al nadó és una via important de contagi en països de prevalença alta. Les relacions sexuals sense protecció amb persones amb hepatitis B i l'ús de drogues per via parenteral (xeringues i/o agulles contaminades) són les vies més freqüents de transmissió en els països desenvolupats. La vacuna de l'hepatitis B ha demostrat una gran eficàcia pel que un cop diagnosticat el pacient s'han d'estudiar els convivents i, si cal, procedir a la vacunació (Annex 1).

- Fins ara les persones en què s'hauria d'investigar la presència de VHC eren principalment les que complien els següents perfils:
 - a) valors de transaminases elevats sense causa coneguda
 - b) persones amb factors de risc (Taula 2)

Actualment, la "Asociación Española para el Estudio del Hígado" (AEEH) considera que ha arribat el moment de recomanar el cribratge de l'hepatitis C a tota la població d'adults que no hagin estat examinats prèviament. Aquesta recomanació ja ha estat incorporada en altres països del nostre entorn com França. El cribratge de la població adulta espanyola hauria de realitzar-se en tots aquells que desconeixen la seva situació serològica respecte a l'hepatitis C, mitjançant una única determinació dels anticossos anti-VHC i la posterior avaluació dels casos positius. Independentment de l'aplicació d'aquesta recomanació, el cribratge es mandatori per persones amb factors de risc. Aquesta estratègia permet la identificació dels casos desconeguts d'hepatitis C i és un pas important en l'eliminació de la malaltia a casa nostra. Les vies demostrades de transmissió del VHC són les parenterals (contacte sang amb sang), ja que s'ha identificat la transmissió a través de transfusions, hemodiàlisi, ús de drogues per via parenteral i receptors d'òrgans.

Taula 2. Indicacions de cribatge per hepatitis virals cròniques (VHB i VHC)

Indicacions de cribatge	VHB	VHC
Hipertransaminasèmia no filiada	X	X
Nounats de mares amb hepatitis	X	X
Conductes sexuals de risc*	X	X
Convivència amb portador hepatitis	X	
Usuaris de drogues per via parental o inhalada	X	X
Professions de risc**	X	X
Immigrants d'àrees endèmiques	X	X
Exposició parental freqüent***	X	X
Persones institucionalitzades / Interns centre penitenciari	X	X
Portador de pírcing o tatuatge	X	X
Infectat per VIH	X	X
Hemofília, transfusió hemoderivats o transplantament abans de 1992		X

*Múltiples parelles sexuals, parella portadora HbsAg+ o anti-VHc+, sense mesures de protecció

**Personal sanitari, seguretat, bombers...

***Politransfusió, hemodiàlisi, quimioteràpia perllongada....

3.2. Diagnòstic

- **Infecció per VHB:** El **HBsAg** és la determinació bàsica per identificar a les persones amb infecció crònica pel VHB. Un resultat positiu confirmat de HBsAg indica infecció activa pel VHB, ja sigui aguda o crònica.
- **Infecció per VHC:** Es diagnostica amb una única determinació dels **anticossos anti-VHC** i la posterior avaluació dels casos positius determinant l'**ARN-VHC** sèric. Cal destacar que els anticossos enfront del virus de l'hepatitis C només indiquen l'existència de contacte previ amb el virus, i no necessàriament infecció activa. Com marcador de contacte, tot i que l'hepatitis C es curi després del tractament, els anticossos anti-VHC poden persistir detectables tota la vida.

Actualment estem implantant a Catalunya una estratègia de "diagnòstic en un sol pas", que permetrà la determinació automàtica i immediata del RNA-VHC en tots aquells casos amb una serologia anti-VHC positiva, el que retallarà molt el temps del diagnòstic i pot ajudar a disminuir la pèrdua de casos que actualment no arriben a l'especialista per ser tractats.

3.3. Proporcionar informació per prevenir la transmissió del virus

(Annexes 2 i 3)

3.4. Derivació del pacient a l'hepatòleg

- Tots els pacients amb **HBsAg positiu** han de ser derivats a l'hepatòleg que avaluarà en quina fase de la infecció crònica del VHB es troben (Taula 3), el grau de lesió hepàtica i si són candidats a rebre tractament per inhibir la replicació del virus (Figura 2).
- Tots els pacients amb **AcVHC positiu i ARN-VHC positiu** seran derivats a l'especialista per avaluar el grau de fibrosi en que es troben i iniciar tractament (Figura 3). L'avaluació del grau de fibrosi és molt important per plantejar el seguiment posterior dels pacients, una vegada s'aconsegueix la curació de la infecció. Aquesta avaluació es pot fer amb elastografia de transició o utilitzant marcadors analítics indirectes de fibrosi.

Taula 3. Significat dels marcadors serològics del VHB

Marcadors serològic	Infecció crònica VHB HBeAg+	Hepatitis crònica VHB HBeAg+	Hepatitis crònica VHB HBeAg-	Infecció crònica VHB HBeAg-	Hepatitis B Aguda	Infecció anterior	Post-vacunació
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+/-	+
HBeAg	+	+	-	-	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+	-	+/-	-
Anti-HBc	+	+	+	+	IgM	+/-	-
ADN-VHB (UI/ml)	>20.000	>20.000	>2.000	<2.000	>20.000	-	-
ALT	Normal	Alta	Alta/ fluctuant	Normal	Alta	Normal	Normal
Tractament	No	Si	Si	No	No	No	No

3.5. Tractament

En principi, tots els pacients amb infecció crònica pel VHB són candidats potencials a rebre tractament i han de ser avaluats per un hepatòleg. Un malalt que avui no és candidat pot ser-ho en un futur pròxim en funció de canvis en la replicació viral o per la disponibilitat de nous medicaments. L'objectiu primari del tractament consisteix en aconseguir la **màxima supressió dels nivells de l'ADN-VHB**, utilitzant fàrmacs anàlegs dels nucleòsids (Entecavir®) o nucleòtids (Tenofovir®) i, menys freqüentment, el Interferó. El pacient amb cirrosi i ADN-VHB positiu, han de rebre tractament antiviral independentment del nivell de virèmia i ALT.

Un altre aspecte transcendental que s'ha de valorar és el d'iniciar tractament per la **profilaxi de la reactivació del VHB** en tots els portadors crònics del virus (HBsAg+) o amb infecció passada (HBsAg-/anti-HBc+) abans d'iniciar un tractament quimioteràpic o immunosupressor. Serà l'especialista d'Hepatology qui haurà de valorar la necessitat de tractament o monitorització.

La prevenció de la **transmissió perinatal del VHB**, que es pot produir al llarg del part, es basa en la combinació de la immunització passiva i activa amb Immunoglobulina B (IGHB) de l'hepatitis i vacuna contra el VHB en els nadons. Aquesta estratègia, però, pot no ser eficaç en una proporció de nadons de mares amb **virèmia alta (ADN-VHB > 200.000 UI/ml)**, majoritàriament **HBeAg positives**, que comporten un risc superior al 10% de transmissió vertical del VHB malgrat aquesta estratègia. En aquests casos s'ha de fer tractament de la mare amb un anàleg oral per reduir la càrrega viral i augmentar l'efectivitat de la IGBH i la vacuna.

Actualment, tots els pacients amb hepatitis C crònica, independentment del grau de fibrosi, són candidats a tractament amb antivirals d'acció directa (AAD). Les combinacions actuals curen la infecció en més del 95% dels pacients, no tenen efectes adversos rellevants i són fàcils d'administrar. La curació de la infecció pot frenar la progressió de la malaltia hepàtica, disminueix el risc d'hepatocarcinoma i la mortalitat de causa hepàtica i no hepàtica. A més, la curació elimina l'individu com a font de transmissió del VHC i està en concordança amb l'estratègia d'eliminació de la infecció que marca la OMS.

3.6. Seguiment posterior a la curació de la infecció

La taxa de seroconversió del VHB (pèrdua del HBsAg i positivització del HBsAc) és baixa i no supera el 1-2% anual. Aquests pacients, si no tenen fibrosi avançada o cirrosi, podrien ser derivats a l'Atenció Primària després d'un temps prudencial de seguiment a la consulta d'Hepatology.

En relació amb el seguiment dels casos amb infecció VHB curada, podem diferenciar dos grups de pacients: aquells amb fibrosi avançada o cirrosi (F3 i F4), que tenen risc potencial de desenvolupar complicacions de la hipertensió portal o hepatocarcinoma i que hauran de fer seguiment semestral amb analítica i ecografia abdominal a nivell especialitzat, i els pacients amb fibrosi lleu o sense fibrosi, que no necessiten seguiment específic i poden ser donats d'alta de la consulta especialitzada. Una condició especial és la dels individus amb factors de risc de reinfecció, que després de la curació hauran de fer seguiment analític periòdic a l'Atenció Primària per detectar aquesta situació, ja que la curació de l'hepatitis C no produeix immunitat.

Figura 2. Detecció de nous casos hepatitis crònica VHB i derivació a Atenció Especialitzada

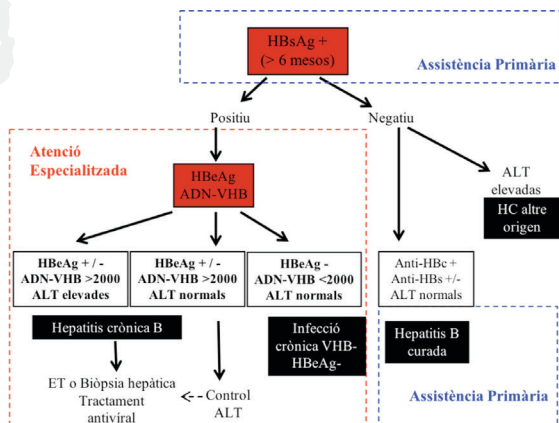
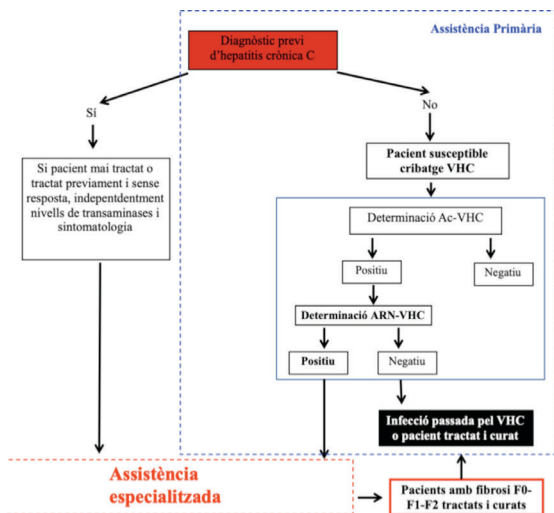


Figura 3. Detecció de nous casos hepatitis crònica VHC i derivació a Atenció Especialitzada



4. Referències

- 1 "Manejo de la Hepatitis Viral Aguda. World Gastroenterology Organization practice guidelines 2007.
- 2 EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. Journal of Hepatology 2018; vol. 68: 1256–1271.
- 3 EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology 2017; vol. 66: 1047–1081.
- 4 [World Health Organization Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection](#)
- 5 World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines>.
- 6 Quaderns de Salut Pública. Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C. Edita Agència de Salut Pública de Catalunya. Tercera Edició, Barcelona, Juliol de 2015. Dipòsit legal: B-18142-2015
- 7 Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria © 2017, Fundación Española para el Estudio del Hígado. ISBN: 978-84-7989-877-9
- 8 Calleja JL, Macías J, Fornas X, García F, Berenguer M y cols. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Gastroenterol Hepatol 2018; 41 (9): 597-608.
- 9 Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E y Esteban R. Documento de Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infección por el virus de la hepatitis B. Gastroenterol Hepatol 2012; 35 (7): 512-528.

5. Annexos

Annex 1. Prevenció primària hepatitis B. Vacunació grups de risc

- ⊘ Persones en programes d'hemodiàlisi
- ⊘ Persones receptores de productes hemàtics
- ⊘ Persones en programes de trasplantament d'òrgans i medul·la òssia
- ⊘ Pacients amb hepatopatia crònica
- ⊘ Infecció VIH
- ⊘ Professionals sanitaris
- ⊘ Professionals potencialment exposats a material contaminat
- ⊘ Deficients mentals interns i cuidadors
- ⊘ Interns en centres penitenciaris
- ⊘ Consumidors de drogues per via parenteral
- ⊘ Homosexualitat i bisexualitat masculins
- ⊘ Heterosexuals promiscus
- ⊘ Contactes sexuals i convivents amb HBsAg positiu
- ⊘ Immigrants o grups de població d'alta endemicitat
- ⊘ Viatgers cap a àrees endèmiques

Annex 2. Recomanacions als pacients amb infecció crònica pel VHB

Persones amb HBsAg positiu

- ⊘ No compartir articles d'higiene personal
- ⊘ Evitar exposició directa de les ferides, portar-les cobertes
- ⊘ Netejar la sang amb detergent o lleixiu
- ⊘ No compartir material per injecció de drogues
- ⊘ Netejar i rebutjar amb precaució els materials contaminats: compreses, embenats ...
- ⊘ Vacunació contactes sexuals i de les persones que conviuen amb ell
- ⊘ Utilitzar mètodes de barrera durant relacions sexuals si company no vacunat o naturalment immune
- ⊘ Evitar ús de materials reutilitzables en pírcings o tatuatges
- ⊘ No donació de sang, òrgans o esperma
- ⊘ Valorar vacunació virus hepatitis A

Nens que són HBsAg positiu

- ⊘ Poden participar en totes les activitats incloent esports de contacte
- ⊘ No haurien de ser exclosos de les llars d'infants ni de l'escolarització i no haurien d'estar aïllats d'altres nens
- ⊘ Poden compartir menjar, estris o besar a altres

Annex 3.- Recomanacions als pacients amb infecció crònica pel VHC

Per el pacient amb hepatitis C

- ⊘ El risc de transmissió intrafamiliar de la infecció és mínim
- ⊘ L'hepatitis C no es contagia per compartir coberts o beure del mateix got
- ⊘ L'activitat laboral no es sol veure alterada
- ⊘ Tampoc no hi ha cap tipus de restricció pel que fa a l'activitat física, i no hi ha motius per considerar-la perjudicial. Es recomana un exercici físic moderat i una dieta equilibrada, per mantenir el pes el més proper possible a l'ideal
- ⊘ En parelles estables s'estima que hi ha un risc de transmissió del virus C del 2,5% als 20 anys de convivència, de manera que no es recomana l'ús de mètodes de barrera en les relacions sexuals de parella monògama
- ⊘ L'hepatitis C no contraindica l'embaràs, el risc de transmissió al nadó és del 3-6% i té relació amb els nivells de càrrega viral que presenta la mare: a major càrrega viral, més risc; sent molt improbable la transmissió quan la càrrega viral és baixa
- ⊘ La lactància materna no està desaconsellada en els fills de mares amb hepatitis C crònica, no s'ha pogut demostrar la transmissió per aquesta via
Les principals mesures de caràcter preventiu a recomanar al pacient són:
- ⊘ No compartir articles d'higiene personal
- ⊘ Utilitzar guants de goma per netejar taques de sang
- ⊘ Rebutjar amb precaució material contaminat: compreses, embenats, ...
- ⊘ Evitar les relacions sexuals durant la menstruació
- ⊘ Evitar les relacions sexuals d'alt risc que causin hemorràgies
- ⊘ No compartir material per a la injecció de drogues
- ⊘ Evitar la realització de pírcings o tatuatges si no és amb utilització de material nou
- ⊘ En el cas que una persona o la seva parella rebi tractament antiviral, està totalment contraindicat l'embaràs
- ⊘ No donar sang, òrgans, teixits ni semen

Malalties colestàsiques cròniques [Colangitis Biliar Primària (CBP) i Colangitis Esclerosant Primària (CEP)] i Hepatitis autoimmune

Montse García Retortillo, Secció d'Hepatologia, Hospital del Mar, Barcelona
Alba Cachero, Servei Hepatologia, Hospital Bellvitge, Barcelona

Index

I. Colangitis Biliar Primària (CBP) i colangitis esclerosant primària (CEP)]

1. Definicions
2. Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques de la CBP i de la CEP.
3. Diagnòstic
4. Tractament
5. Paper del metge de família i criteris de derivació al digestòleg de zona.
 - 5.1 Valoració pel metge de família
 - 5.2 Exploracions complementàries a realitzar pel metge de família
 - 5.3 Derivació a Digestòleg de zona
6. Actuació per part del Digestòleg de zona i criteris de derivació a la CCEE hospitalària.
 - 6.1 Amb dilatació de la via biliar intra i/o extrahepàtica
 - 6.2 Sense dilatació de la via biliar intra i/o extrahepàtica
 - 6.3 Proves complementàries
7. Referències

II. Hepatitis autoimmune

1. Definició
2. Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques.
3. Criteris diagnòstics
4. Tractament
5. Seguiment
6. Paper del metge de família i criteris de derivació al digestòleg de zona.
 - 6.1 Valoració pel metge de família
 - 6.2 Exploracions complementàries a realitzar pel metge de família durant la fase de diagnòstic
 - 6.3 Derivació a Digestòleg de zona
7. Actuació per part del Digestòleg de zona i criteris de derivació a la CCEE hospitalària
8. Referències

I. Colangitis Biliar Primària (CBP) i colangitis esclerosant primària (CEP)]

1. Definicions

- **CBP:** Malaltia crònica d'origen autoimmune que es caracteritza per colèstasi analítica (FA +/- GGT) amb o sense elevació de les transaminases, i s'acompanya en més del 95% dels casos d'anticossos antimitocondrials (AMA) positius tipus M2 i/o ANA específics (anti gp210 i sp 100) que són presents en un 30% dels casos. Prevalença de 195/100.000 hab a la nostra àrea i predomini en dones (90%) entre 40-60 anys. Es caracteritza per inflamació dels conductes biliars intrahepàtics de petit i mig calibre amb o sense granulomes, amb potencial progressió a cirrosi.
- **CEP:** malaltia crònica d'origen desconegut amb colèstasi crònica però amb AMA negatius. Cursa amb elevació de la FA i la GGT amb o sense elevació lleu de les transaminases. Prevalença d'entre 1-16/100.000 hab. Predomini en homes joves d'entre 20 i 40 anys. Des del punt de vista histològic es caracteritza per inflamació i fibrosi dels conductes biliars intra i extrahepàtics que ocasionen dilatacions i estenosis segmentàries de la via biliar i que pot progressar a cirrosi

2. Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques de la CBP i de la CEP.

Taula 1. Causes més freqüents d'aixecament de transaminases amb o sense colèstasi

	CBP	CEP
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini en dones • Edat: 40-60 anys • Prevalença: 195/100.000 hab 	<ul style="list-style-type: none"> • Predomini homes • Edat: 20-40 anys • Prevalença: 1-16/100.000hab
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> • Elevació FA, GGT +/-transaminases • Positivitat AMA (95%) i/o anti-gp210 i sp 100 • Augment IgM • Augment de colesterol i coure 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevació FA, GGT +/-transaminases • AMA negatius; ANA i AML i ANCA poden ser positius • IgG4 negativa • Augment de colesterol i coure
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomàtics (la majoria) • Forma clàssica: astènia i prujja • Troballes a l'EF: Xantelasma, lesions per rascat 	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomàtics (50%) • Astènia, molèsties hipocondri dret • Troballes a l'EF: si icterícia pot indicar estenosi biliar dominant.
Associacions	Sd de Sjogren, hipotiroidisme, Sd de Raynaud	Malaltia inflamatòria intestinal (70-80%)s
Complicacions	<ul style="list-style-type: none"> • Evolució a cirrosi hepàtica: icterícia, varices esofàgiques, ascites, encefalopatia, hepatocarcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Colangitis/icterícia per estenosi biliar dominant (45-58%) • Colangiocarcinoma • Evolució a cirrosi hepàtica: varices esofàgiques, ascites, encefalopatia

3. Diagnòstic

- **Criteris diagnòstics de CBP.** S'han de complir al menys dos criteris:
 - a) Elevació de la FA
 - b) AMA o ANA específics (anti gp120 i sp100) positius
 - c) Troballes histològiques característiques.

Així, doncs, la biòpsia no és necessària per poder fer el diagnòstic i es recomana en casos de forta sospita i AMA negatius o si hi ha sospita de síndrome de solapament (CBP +HAI).

- **Criteris diagnòstics de la CEP.**
 - a) Colèstasi bioquímica amb AMA negatius
 - b) ColangioRM amb estenosi i dilatacions segmentàries de la via biliar (però en un 5-20% dels casos, la ColangioRM pot ser normal)
 - c) Biòpsia (en casos en que la ColangioRM sigui normal): a les formes amb afectació de petit conducte podem trobar fibrosi periductal concèntrica (molt característica però molt poc freqüent). El més habitual és que s'observi fibrosi i inflamació ductal (troballes no patognòmiques).
 - d) La presència de malaltia inflamatòria intestinal recolza el diagnòstic (present en un 70-80% dels pacients amb CEP).

No està establert quants criteris hi ha d'haver per poder fer el diagnòstic de CEP. Si la ColangioRM és normal, la biòpsia amb troballes compatibles (encara que no patognòmiques) i l'absència de AMA poden ser suficients per fer el diagnòstic. De vegades és necessària la CPRE tot i que com a eina diagnòstica s'ha d'evitar pel risc de colangitis.

4. Tractament.

- **CBP:** El tractament d'elecció és l'àcid ursodeoxicòlic a dosi de 13-15mg/Kg/d. La resposta al tractament s'avalua a l'any i s'associa a milloria de la colèstasi, absència de progressió a cirrosi i supervivència similar a la població general. Existeixen diferents criteris per avaluar la no resposta a l'AUDC. Els criteris més utilitzats són els de Barcelona (es considera no resposta si disminueix la FA < 40% o FA>LSN) i el criteri de Paris II (ALT>1,5 xLSN, o AST>1,5 x LSN o Bil>1mg/dL). Aproximadament un 40% dels casos no responen a l'AUDC i en aquests casos es recomana associar l'àcid obeticòlic. Altres fàrmacs que han mostrat benefici sobre la colèstasi són els fibrats o la budesonida. El tractament no millora els símptomes, com ara la pruija, pel que aquesta ha de ser tractada amb fàrmacs com la rescolestimina. Es recomana associar també suplementes vitamínics (Vit A, D i E) per manca d'absorció adequada de vitamines liposolubles.
- **CEP:** El tractament actual és també l'AUDC però a dosis més elevades (10-23 mg/kg/d). El tractament produeix milloria analítica i histològica però no ha demostrat benefici sobre el pronòstic. Avui en dia no hi ha encara alternativa

terapèutica eficaç per aquesta malaltia tot i que s'estan investigant diversos fàrmacs. Les estenosis biliars de conductes principals es poden tractar amb abordatge endoscòpic o percutani (dilatació amb baló, col·locació de pròtesis biliars). De vegades pot ser necessària una resecció quirúrgica segmentària en malalts amb bona funció hepàtica. Les complicacions infeccioses (colangitis) s'han de tractar amb antibiòtics d'ampli espectre. Si es repeteixen els episodis, es recomana instaurar profilaxi antibiòtica.

5. Paper del metge de família i criteris de derivació al digestòleg de zona.

5.1. Valoració pel metge de família.

- Història clínica: cronologia, antecedents patològics, presa de fàrmacs, etc
- Exploració física: descartar signes d'alarma: icterícia, ascites, massa palpable, etc...

5.2. Exploracions complementàries a realitzar pel metge de família.

- Anàlítica: perfil hepàtic complet, proteïnograma, serologies virals (anti-VHC, HBsAg, anti-HBc), perfil d'autoimmunitat (ANA, AML, anti-LKM, AMA) i determinació de ceruloplasmina, ferritina i IST (per descartar altres hepatopaties).
- Ecografia: ens permetrà descartar signes d'hepatopatia avançada o cirrosi, signes d'hipertensió portal, detectar nòduls hepàtics i avaluar la via biliar.

5.3. Derivació a Digestòleg de zona.

Cal derivar al digestòleg de zona tot pacient amb colèstasi crònica (>6 mesos):

- Derivació habitual: Elevació de la FA (sola o amb elevació de GGT i/o de bilirubina amb o sense transaminases) després d'haver realitzat l'anàlítica completa i l'ecografia. En cas d'elevació aïllada de la FA, demanar FA òssia, PTH, vit D, per tal de descartar patologia òssia.
- Derivació a Urgències: Si signes d'alarma: icterícia, massa palpable, ascites

6. Actuació per part del Digestòleg de zona i criteris de derivació a la CCEE hospitalària.

6.1. Amb dilatació de la via biliar intra i/o extrahepàtica:

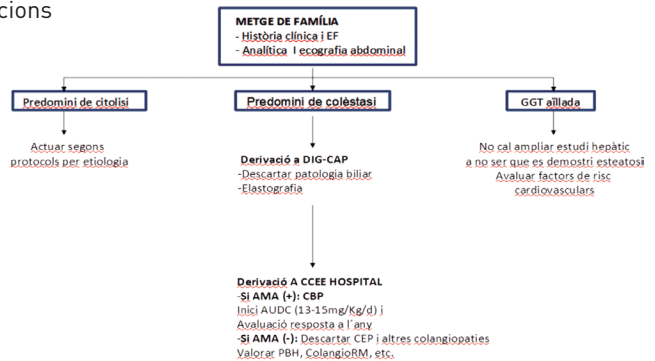
Sol·licitar colangiograma, TC i/o ecoendoscòpia segons grau de sospita. Descartar patologia de la via biliar secundària a litiasi biliar, malalties neoplàsiques com ampuloma, neoplàsia de pàncrees i colangiocarcinoma. En funció dels resultats s'enviarà de forma preferent o urgent a l'hospital. Si el diagnòstic probable és una neoplàsia, es derivarà via "Circuit Ràpid". Qualsevol alteració de la via biliar que no respongui a priori a litiasi biliar o a una neoplàsia com les esmentades anteriorment, ha de ser remesa a l'hospital per ampliar estudi.

6.2. Sense dilatació de la via biliar intra i/o extrahepàtica:

- Amb AMA positius: Es tracta d'una CBP. Es demanarà elastografia (ET) per descartar malaltia avançada (>9,6 KPa) i es remetrà a la CCEE hospitalària per inici de tractament i seguiment.

- Amb AMA negatius: Demanar ET i valorar la necessitat de colangioRM. Remetre a la CCEE hospitalària donat la sospita de CEP i descartar altres patologies com la colangiopatia IgG4.

Figura 1. Algoritme diagnòstic i de maneig de les alteracions del perfil hepàtiques



EF: Exploració Física; DIG-CAP: Digestòleg de zona; AUDC: Àcid ursodeoxicòlic, AMA: Antocossos antimitocondrials; CBP: Colangitis biliar primària, CEP: Colangitis esclerosant primària

7. Referències

- 1 Hirshfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017; 67: 145-172.
- 2 Tabibian JH, Ali AH, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis, Part 1: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical features and treatment. Gastroenterol Hepatol 2018; 14(5): 293-304.

II. Hepatitis autoimmune

1. Definició.

Malaltia hepàtica habitualment crònica que condiciona una inflamació del fetge d'etiologia no coneguda basada en la pèrdua de l'immunotolerància contra els hepatòcits.

Afecta principalment a dones i es caracteritza per elevació de transaminases (AST i ALT) associada en la majoria de pacients a hipergammaglobulinèmia i autoanticossos circulants en el 90% dels casos (ANA i AML i menys habitualment anti LKM1, anti LKM3, anti SLA, anti LC1). La biòpsia hepàtica mostra una alteració histològica característica (hepatitis d'interfase amb infiltrat de cèl·lules plasmàtiques). El tractament es basa en la immunosupressió a llarg termini.

2. Característiques epidemiològiques, clíniques i analítiques.

	Hepatitis autoimmune
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • en dones (3:1) • Qualsevol edat: debut de predomini a la pubertat i entre 40-60 anys • Prevalença: 15-25 casos /100.000 hab
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> • Elevació AST, ALT +/- bilirubina • Elevació IgG • En el 90% dels casos positivitat autoanticossos: ANA i AML (menys freqüents: anti-SLA, anti LKM1, anti LKM3, anti SLA, anti LC1)
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Presentació variable entre alteració assintomàtica de l'analítica fins a hepatitis aguda molt greu (25% dels casos) • Inespecífica: fatiga, astènia, anorèxia. • Al diagnòstic el 30% dels adults i el 50% dels nens estan en fase de cirrosi
Associacions	<ul style="list-style-type: none"> • Malalties autoimmunes: tiroïditis, artritis reumatoide, diabetis tipus 1, colitis ulcerosa, sd. seca o celiaquia • Antecedents familiars de primer grau de malalties autoimmunes
Complicacions	<ul style="list-style-type: none"> • Evolució a cirrosi hepàtica: icterícia, varices esofàgiques, ascites, encefalopatia, hepatocarcinoma.

ANA: anticossos antinuclears; AML: anticossos anti múscul lliç; anti SLA-LP: anticòs anti antigen hepàtic soluble/anticossos anti fetge-pàncrees; anti LKM1: anticòs microsomal fetge/ronyó tipus 1; anti LKM3: anticòs microsomal fetge/ronyó tipus 3; anti LC1: anticòs anti antigen del citosol hepàtic tipus 1.

3. Criteris diagnòstics.

L'HAI s'ha de sospitar davant de qualsevol elevació de transaminases amb serologies virals negatives i especialment si s'associa a hipergammaglobulinèmia en absència de cirrosi.

El diagnòstic es basa en l'exclusió d'altres causes de malaltia hepàtica en presència del fenotip característic d'HAI (elevació de transaminases, IgG, autoanticossos i histologia).

Es recomana la realització d'una biòpsia hepàtica pel diagnòstic. Tot i que no hi ha un patró histològic patognomònic és característica l'hepatitis d'interfase associada a un infiltrat periportal de cèl·lules plasmàtiques i la presència de rosetes periportals (els canvis histològics reverteixen si hi ha resposta al tractament).

S'han proposat diversos sistemes de criteris per simplificar el diagnòstic de l'HAI; un dels més utilitzats són els criteris simplificats del Grup Internacional de l'Hepatitis Autoimmune.

Paràmetre	Valor	Punts
ANA o AML	≥ 1/40	+1
ANA o AML o anti-LKM o anti-SLA	≥ 1/80 ≥ 1/40 positiu	+2
IgG	> límit superior de la normalitat	+1
	> 1,1 límit superior de la normalitat	+2
Histologia (presència d'hepatitis necessària)	Compatible amb hepatitis autoimmune	+1
	Típica d'hepatitis autoimmune	+2
Absència d'hepatitis vírica		+2

*màxim 2 punts en relació amb els anticossos

Resultat: ≥ 6 punts: hepatitis autoimmune probable; ≥7 punts: hepatitis autoimmune definitiva.

4. Tractament

L'objectiu del tractament és la remissió completa de la malaltia, definida com a normalització de les transaminases i de la IgG, que s'associa a la manca de progressió de la fibrosi i evolució a cirrosi.

El tractament inicial es basa en l'administració de corticoides associats a azatioprina. S'han descrit tres pautes d'inici de tractament que es decideixen en funció de la gravetat de l'hepatitis, la presència de cirrosi o les comorbiditats del pacient:

- En casos d'hepatitis greu o que es desitja una resposta ràpida: inici amb prednisona/prednisolona 0,5-1mg/Kg/dia (màxim 60mg/dia) durant 3-4 setmanes. Si hi ha resposta s'associa azatioprina fins 1-2mg/kg.
- Inici amb teràpia combinada: prednisona/prednisolona 30mg/d associats a azatioprina 1mg/Kg, per minimitzar els efectes secundaris dels corticoides.
- En pacients sense cirrosi hepàtica es pot utilitzar budesonida 9mg/d associada a azatioprina.

5. Seguiment

Després d'instaurar el tractament i un cop estabilitzada l'anàlisi es recomana un seguiment clínic i analític (bioquímica hepàtica i IgG) cada 3 mesos i posteriorment cada 6. Els pacients que presentin cirrosi hepàtica precisaran seguiment semestral amb analítica i ecografia (screening d'hepatocarcinoma).

La resposta al tractament s'avalua mitjançant la normalització de transaminases i d'IgG. No és necessària la determinació periòdica d'autoanticossos durant el seguiment.

6. Paper del metge de família i criteris de derivació al digestòleg de zona.

6.1 Valoració pel metge de família.

- Història clínica: cronologia, antecedents patològics, presa de fàrmacs, antecedents de malalties autoimmunes, antecedents familiars de malalties autoimmunes, etc.
- Exploració física: descartar signes d'alarma: icterícia, ascites, encefalopatia, etc.

6.2. Exploracions complementàries a realitzar pel metge de família durant la fase de diagnòstic.

- Analítica: perfil hepàtic complet, proteïnograma, IgG, serologies virals (anti-VHC, HBsAg, anti-HBc), perfil d'autoimmunitat (ANA, AML, anti-LKM, AMA) i determinació de ceruloplasmina, ferritina i IST (per descartar altres hepatopaties).

6.3. Derivació a Digestòleg de zona.

Cal derivar al digestòleg de zona tot pacient amb sospita d'hepatitis autoimmune (elevació de transaminases amb serologies virals negatives associada a elevació d'IgG o autoanticossos i/o amb antecedents personals o familiars de malalties autoimmunes).

- Derivació habitual: després d'haver realitzat l'anàlisi completa amb serologies virals i descartar altres etiologies (consum OH, etc) .
- Derivació a Urgències:
 - Si signes d'hepatitis aguda greu (encefalopatia hepàtica, INR >1.5) o hepatitis aguda sobre fetge cirròtic.
 - Si signes d'alarma: icterícia, ascites, encefalopatia hepàtica.

7. Actuació per part del Digestòleg de zona i criteris de derivació a la CCEE hospitalària.

Donat que es recomana sol·licitar una biòpsia hepàtica per tal de confirmar el diagnòstic, tots els pacients amb sospita diagnòstica d'HAL precisen derivació a Hepatologia Hospitalària.

8. Referències

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.
- 2 Manns MP, Lohse AW, Vergani S. Autoimmune hepatitis- update 2015. J Hepatol 2015; 62: S100-11
- 3 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-213

Hepatopatia Alcohòlica

Marta Martín, Servei Hepatologia, Hospital Moisès Broggi, Barcelona.

Xavier Ariza, Servei Hepatologia, Hospital Moisès Broggi, Barcelona.

Index

1. Hepatopatia Alcohòlica. Definicions
2. Algoritme o criteris diagnòstics
3. Tractament
4. Seguiment
5. Criteris de derivació d'Atenció Primària a especialista en Aparell Digestiu
6. Criteris de derivació a Hepatologia Hospitalària
7. Referències
8. Annex

1. Hepatopatia Alcohòlica. Definicions

És l'alteració hepàtica atribuïble a l'alcohol havent descartat altres etiologies. És el tipus més freqüent de malaltia hepàtica crònica arreu del món i el seu espectre clínic inclou el fetge gras alcohòlic, l'esteatohepatitis alcohòlica i la cirrosi hepàtica.

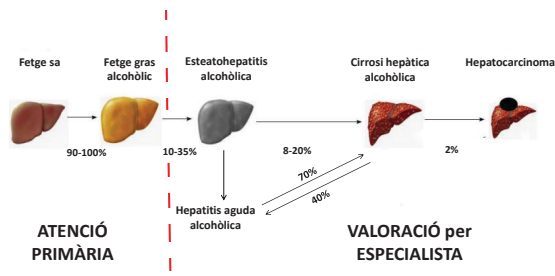
2. Algoritme o criteris diagnòstics:

- El seu diagnòstic cal sospitar-lo en pacients amb un consum crònic d'alcohol de risc (>20g d'alcohol/dia en dones i >40g d'alcohol/dia en homes), junt amb la presència d'alteracions clíniques o analítiques de dany hepàtic.
- Es recomana l'escala AUDIT per quantificar el consum d'alcohol, la dependència i els problemes relacionats amb aquest consum (Annex 1)

L'espectre clínic de la malaltia inclou:

- Fetge gras alcohòlic: fase inicial de la malaltia que es produeix en el 90-100% dels pacients amb un consum excessiu d'alcohol i es caracteritza histològicament per la presència d'esteatosi hepàtica (acumulació de triglicèrids als hepatòcits).
- Esteatohepatitis alcohòlica: és la següent fase evolutiva de la malaltia i es produeix en el 10-35% dels pacients amb fetge gras alcohòlic que persisteixen amb un hàbit enòlic excessiu. Es caracteritza per la presència d'inflamació hepàtica, dany hepatocitari i una alteració analítica en forma de citòlisi.
- Fibrosi i cirrosi hepàtiques: fase final de la malaltia secundària a una inflamació crònica. Es produeix en el 8-20% dels pacients amb esteatohepatitis alcohòlica amb consum persistent. La fibrosi progressiva pot conduir al desenvolupament de cirrosi hepàtica amb les seves conseqüències clíniques i a la generació d'hepatocarcinoma.
- Hepatitis aguda alcohòlica: síndrome caracteritzada per l'inici recent d'icterícia amb o sense altres signes de descompensació hepàtica (ascites i/o encefalopatia hepàtica) en pacients amb abús d'alcohol. Histològicament es caracteritza per presència d'esteatosi hepàtica, cossos de Mallory i un infiltrat inflamatori amb polimorfonuclears. El seu maneig és hospitalari.
- En qualsevol pacient amb sospita d'un consum excessiu d'alcohol, cal realitzar una analítica que inclogui un perfil hepàtic i si aquest resulta alterat, cal descartar altres causes d'hepatopatia (serologies virals, hepatitis autoimmunitària, hemocromatosi, dèficit $\Delta 1$ -antitripsina, malaltia celíaca i malaltia de Wilson), així com sol·licitar una ecografia per estudiar el parènquima hepàtic i descartar signes d'hipertensió portal.
- Es recomana la realització d'una elastografia hepàtica (fibroscan) per quantificar indirectament el grau de fibrosi.
- Si hi ha signes d'hipertensió portal analítics o ecogràfics, cal realitzar una gastroscòpia per descartar la presència de varices esofàgiques i/o gàstriques.
- El paper de la biòpsia hepàtica és controvertit, però pot establir el diagnòstic definitiu, l'estadi i el pronòstic de la malaltia, així com excloure altres causes d'hepatopatia.

Figura 1. Història natural de l'hepatopatia alcohòlica



3. Tractament

- L'abstinència alcohòlica és el punt essencial del tractament en tots els pacients.
- Els pacients amb criteris de consum de risc són tributaris d'una intervenció breu en forma d'entrevista motivacional a realitzar a l'Atenció Primària.
- Els pacients amb criteris de dependència han de ser derivats a una unitat especialitzada d'alcoholisme on es realitzi un abordatge multidisciplinar (farmacològic i psicossomàtic).

4. Seguiment

- Control anual pel metge d'atenció primària en pacients amb fetge gras alcohòlic amb analítica, ecografia i elastografia.
- Control semestral analític i ecogràfic en pacients amb fibrosi significativa pel cribratge d'hepatocarcinoma (Hepatologia Hospitalària).

5. Criteris de derivació d'Atenció Primària a especialista en Aparell Digestiu.

- Pacients amb alteració crònica del perfil hepàtic (transaminases o enzims de colèstasi) o dels paràmetres de funció hepàtica (albúmina, bilirubina, INR).
- Tots els criteris de derivació a Hepatologia Hospitalària.

6. Criteris de derivació a Hepatologia Hospitalària.

- Pacients amb alteracions suggestives d'hipertensió portal: analítiques (plaquetopènia, allargament TP), ecogràfiques (alteracions del parènquima hepàtic, dilatació de la vena porta, esplenomegàlia, ascites) o endoscòpiques (varices esofàgiques o gàstriques).
- Pacients amb fibrosi avançada (Fibroscan > 12 kPa) i cirrosi compensada o descompensada (ascites, hemorràgia digestiva secundària a hipertensió portal, encefalopatia hepàtica).
- Criteris diagnòstics Hepatitis Aguda Alcohòlica: icterícia sobtada (Bi >3 mg/dl), febre, dolor abdominal, anorèxia, pèrdua de pes, signes d'insuficiència hepàtica (TP <50%, Albúmina < 35 g/dl) i d'hipertensió portal (i.e plaquetopenia). El quocient AST/ALT és típicament > 1.5- 2 amb AST generalment 50-300 UI/L.
- Sospita d'hepatocarcinoma.

7. Referències

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-181.
- 2 Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:16.
- 3 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392:1015-1035.
- 4 Otete HE, Orton E, Fleming KM, West J. Alcohol-attributable healthcare attendances up to 10 years prior to diagnosis of alcoholic cirrhosis: a population based case-control study. *Liver Int.* 2016;36:538-546.
- 5 De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-752.
- 6 Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:614-625.

8. Annex

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

1. Amb quina freqüència pren alguna beguda alcohòlica? AUDIT-C

- | | |
|---|---------------------------|
| 0 | Mai |
| 1 | Un o menys cops al mes |
| 2 | 2 a 4 cops al mes |
| 3 | 2 o 3 cops a la setmana |
| 4 | 4 o més cops a la setmana |

2. Quantes consumicions de begudes amb contingut alcohòlic sol fer en un dia de beure normalment? AUDIT-C

- | | |
|---|----------|
| 0 | 1 o 2 |
| 1 | 3 o 4 |
| 2 | 5 o 6 |
| 3 | 7 a 9 |
| 4 | 10 o més |

3. Amb quina freqüència pren 6 o més consumicions alcohòliques en un sol dia? AUDIT-C

- | | |
|---|-------------------------|
| 0 | Mai |
| 1 | Menys d'un cop al mes |
| 2 | Mensualment |
| 3 | Setmanalment |
| 4 | A diari o quasi a diari |

4. Amb quina freqüència en el curs del darrer any s'ha trobat que no podia parar de beure un cop havia començat?

- 0 Mai
- 1 Menys d'un cop al mes
- 2 Mensualment
- 3 Setmanalment
- 4 A diari o quasi a diari

5. Amb quina freqüència en el curs del darrer any no ha pogut realitzar l'activitat que li corresponia, per haver begut?

- 0 Mai
- 1 Menys d'un cop al mes
- 2 Mensualment
- 3 Setmanalment
- 4 A diari o quasi a diari

6. Amb quina freqüència en el curs del darrer any ha necessitat beure en dejú al matí per recuperar-se d'haver begut molt la nit anterior?

- 0 Mai
- 1 Menys d'un cop al mes
- 2 Mensualment
- 3 Setmanalment
- 4 A diari o quasi a diari

7. Amb quina freqüència en el curs del darrer any ha tingut remordiments o sentiments de culpa després d'haver begut?

- 0 Mai
- 1 Menys d'un cop al mes
- 2 Mensualment
- 3 Setmanalment
- 4 A diari o quasi a diari

8. Amb quina freqüència en el curs del darrer any ha estat incapaç de recordar què va passar la nit anterior perquè havia estat bevent?

- 0 Mai
- 1 Menys d'un cop al mes
- 2 Mensualment
- 3 Setmanalment
- 4 A diari o quasi a diari

9. Vostè o alguna altra persona s'ha fet mal com a conseqüència que vostè havia begut?

- 0 No
- 2 Sí, però no en el curs del darrer any
- 4 Sí, el darrer any

10. Algun familiar, amic, metge o professional sanitari s'ha preocupat pel seu consum de begudes alcohòliques o li ha suggerit que deixi de beure?

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 0 | No |
| 2 | Sí, però no en el curs del darrer any |
| 4 | Sí, el darrer any |

Criteris de correcció (punts de tall) a partir dels que sospitarem un Trastorn per ús d'alcohol després de realitzar les preguntes 1-3 (AUDIT-C):

- Homes amb puntuació igual o superior 5
- Dones amb puntuació igual o superior 3

En cas positiu, continuarem amb la resta del test:

- Homes amb puntuació igual o superior a 8: Probabilitat elevada de Consum excessiu sense criteris de dependència
- Dones amb puntuació igual o superior a 6: Probabilitat elevada de Consum excessiu sense criteris de dependència
- Homes i dones amb puntuació igual o superior a 13: Probabilitat elevada de Trastorn per dependència de l'alcohol



Malaltia per fetge gras no alcohòlic

Mercedes Vergara. Unitat de Hepatologia. Servei de Digestiu.

Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell.

Joan Salò. Servei de Digestiu, Hospital Universitari de Vic

En representació del Grup de treball sobre «malaltia del fetge gras no alcohòlic» de la Societat Catalana de Digestologia:

Dr Llorenç Caballeria. Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Mataró, Barcelona. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Dr Salvador Augustin. Servei de Medicina Interna – Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd - Instituto de Salud Carlos III.

Dra. Teresa Broquetas. Secció de Hepatologia. Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). UAB (Universitat Autònoma de Barcelona). Barcelona

Dra Rosa Maria Morillas. Secció de Hepatologia . Servei Aparell Digestiu. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Dra Sílvia Virolés. Unitat de Digestiu-Servei Medicina Interna. Hospital de Figueres. IDIBGI (Institut d'Investigació Biomèdica de Girona).

Dra.Maria Rosario Hernández. Centre Atenció Primària- La Marina, SAP Esquerre Barcelona, Insitut Català de la Salut. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Dra. Isabel Serra. Departament d'hepatologia de l'Hospital Dr Josep Trueta Girona.

Dr. Jose Manuel Fernández-Real. Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de Girona "Dr Josep Trueta". Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi). Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona. CIBERobn Patofisiologia de la Obesidad y Nutrición.

Dr. Jose Antonio Carrion. Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). UAB (Universitat Autònoma de Barcelona). Barcelona

Dra Isabel Graupera. Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España.

Dr. Pere Ginès. Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España.

Index

1. Definició de la malaltia
2. Criteris diagnòstics
3. Estadiatge
4. Tractament
5. Seguiment segons l'estimació de fibrosi
6. Criteris de control a assistència primària i derivació a l'especialista
7. Referències

1. Definició de la malaltia

La malaltia per fetge gras no alcohòlic (MFGNA) és conseqüència de l'acumulació de triglicèrids i àcids grassos lliures en el citoplasma dels hepatòcits en absència de consum excessiu d'alcohol i d'altres causes d'esteatosi secundària (Taula 1)

La MFGNA compren diferents fases en funció del grau d'inflamació i/o fibrosi.

- Esteatosi simple. Presència de greix en el fetge sense o amb lleu inflamació
- Esteatohepatitis no alcohòlica. Quan hi ha degeneració hidròpica dels hepatòcits i inflamació lobular
- Esteatohepatitis no alcohòlica amb fibrosi: quan a més d'inflamació hi ha presència de fibrosi que pot ser de diferents graus, des de F1 a F4.
- Cirrosi per MFGNA: presència de MFGNA i fibrosi grau 4. Molts cops a l'estadi terminal de la malaltia (cirrosi) ja no hi ha dades d'esteatosi ni inflamació. Per aquest motiu, dins la cirrosi per MFGNA també s'engloba la cirrosi criptogènica, cirrosi en pacients amb factors de risc per la MFGNA i sense altres factors etiològics de cirrosi. El risc d'evolució a cirrosi hepàtica en pacients amb esteatohepatitis no alcohòlica oscil·la d'un 5-10% als 10-15 anys del diagnòstic.

Taula 1. Causes d'esteatosi secundària

Esteatosi macrovesicular	Esteatosi microvesicular
Consum excessiu d'alcohol : • > 40 g / dia en homes • >20 g / dia en dones	Síndrome de Reye
Fàrmacs: amiodarona, tamoxifè, metotrexat, corticoides, altres	Fàrmacs: àcid valproic, antiretrovirals
Hepatitis C (genotip 3 del VHC)	Esteatosi associada a l'embaràs, síndrome de HELLP
Malaltia de Wilson	Errors innats del metabolisme: dèficits de lipasa àcida lisosòmica (malaltia de Wolman en nens, malaltia per acúmuls d'èsters de colesterol en adults), altres
Lipodistròfies	
Nutrició parenteral	
Deprivació calòrica sub-aguda o crònica greu	

2. Criteris diagnòstics:

- El diagnòstic de confirmació és histològic. No obstant, sovint s'utilitzen criteris diagnòstics no invasius:
- Mètodes serològics d'esteatosi. El més utilitzat és el Fatty Liver Index (FLI) que inclou perímetre abdominal, índex de massa corporal, triglicèrids i GGT. Els pacients amb un FLI ≥ 60 tenen amb molta probabilitat MFGNA, mentre que un FLI < 30 exclou aquest diagnòstic. (<https://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index>)
- Ecografia: és útil, ja que l'esteatosi ecogràfica confirma el diagnòstic, però la seva absència no el descarta (requereix la presència d'esteatosi en >20 - 30% dels hepatòcits). Pot ajudar a identificar dades suggestives de cirrosi en pacients de risc.

Punts a tenir en compte per fer diagnòstic:

- **Les transaminases poden ser totalment normals, fins i tot en fase de cirrosi hepàtica**
- Cal descartar altres causes freqüents d'hepatopatia com hepatitis víriques, hemocromatosi, hepatitis autoimmune, etc. sobretot si cursa amb elevació de transaminases. També cal excloure causes secundàries de fetge gras no alcohòlic com els fàrmacs (veure Taula 1).
- Les lesions de la MFGNA són indistingibles de les lesions hepàtiques que pot produir l'alcohol. Per tant, si hi ha consum, cal descartar que no en sigui la causa, si bé poden coexistir les dues causes.

3. Estadiatge

L'estadiatge de la malaltia es fa en funció del grau de fibrosi. Es pot realitzar amb els següents mètodes

- Mètodes serològics no invasius de fibrosi: NAFLD score. (<http://nafldscore.com>), o el FIB-4 (www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis). Son útils per descartar fibrosi significativa i per confirmar cirrosi, però menys fiable per estadis intermedis.
- Elastografia de transició, mitjançant FibroScan®. És més sensible que els mètodes serològics no invasius per descartar fibrosi significativa i per confirmar cirrosi, però com els mètodes serològics, és menys fiable per definir estadis intermedis.
- Biòpsia hepàtica. Actualment és el gold standard pel diagnòstic i estadiatge de la MFGNA. És útil quan hi ha situacions dubtoses pel diagnòstic o seguiment.

4. Tractament

Actualment no hi ha cap fàrmac aprovat per tractar pacients amb MFGNA. L'únic tractament que ha mostrat milloria histològica és la pèrdua de pes).

Cal evitar el consum d'alcohol, ja que empitjora l'evolució de la malaltia, i és necessari tractar els factors de risc: la diabetis mellitus, la HTA, l'obesitat i la dislipèmia.

5. Seguiment segons l'estimació de fibrosi

1. **Risc baix** (marcadors serològics que descarten fibrosi significativa FIB-4 < 65 anys FIB $<1,3$; ≥ 65 anys < 2 - o NAFLD score - < 65 anys $< -1,4$; ≥ 65 anys $< 0,12$) o elastografia ≤ 8 KPa). El seguiment es farà a l'Atenció Primària amb un bon control dels factors de risc i una nova determinació dels marcadors serològics de fibrosi cada dos o tres anys.
2. **Risc mig o alt.** Si els valors de NAFLD score o FIB-4 surten indeterminats o indiquen fibrosi significativa/cirrosi (< 65 anys NAFLD score $\geq -1,4$ i/o FIB-4 $\geq 1,3$; ≥ 65 anys NAFLD score $\geq 0,12$ i/o FIB-4 ≥ 2), el seguiment s'ha de fer a l'Atenció Especialitzada. On es realitzarà una elastografia de transició. Si el resultat és entre 8-18KPa es plantejarà la realització de biòpsia hepàtica per estadiatge de la malaltia. Si la biòpsia confirma l'absència de fibrosi significativa, el seguiment es farà per l'especialista de forma anual. En el cas de no realitzar biòpsia o si la biòpsia mostra fibrosi significativa s'ha d'individualitzar el maneig en funció dels factors de risc de progressió. Els pacients amb una elastografia > 18 KPa o amb cirrosi per biòpsia requereixen les mateixes mesures de seguiment que per altres causes, en especial ecografia abdominal cada sis mesos i endoscòpia digestiva alta de forma periòdica.

Potser caldria destacar els valors de tall de la elastografia segons si és la sonda és la normal o la sonda XL. Donat que molts pacients tindran IMC > 35 i requeriran la sonda XL.

6. Criteris de control a assistència primària i derivació a l'especialista

La relació entre l'atenció primària i l'especialitzada en el seguiment de la MFGNA s'exposa en les següents figures (Figura 1 i 2).

7. Referències

1. Caballeria LI, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, Hernández MR, Serra I, Goday A, Vila L, Siso-Almirall A, Solans R, Fernández-Real JM, Carrión JA, Graupera I, Ginès P. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. Med Clin (Barc) 2019. En prensa.

Figura 1

PACIENTS AMB FACTORS DE RISC¹ I/O FETGE GRAS PER ECOGRAFIA

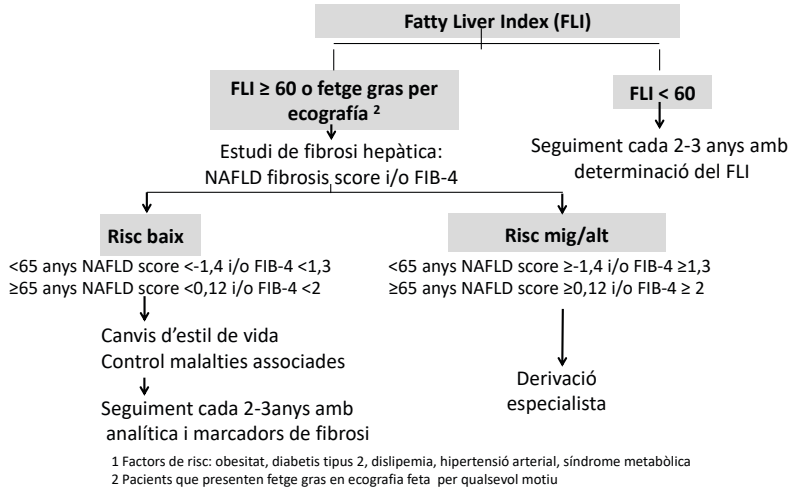
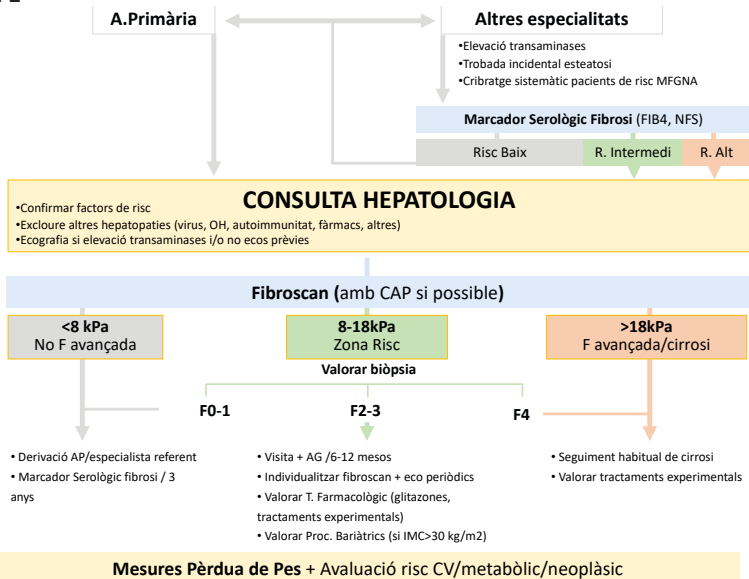


Figura 2



Hiperferritinèmia


Zoe Mariño, Servei Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona.

Carme López, Servei de Digestiu. Unitat Hepatologia.

Hospital Doctor Josep Trueta, Girona.

Cristina Solé, Servei Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona

Index

1. Definicions
 2. Algoritme o criteris diagnòstics
 3. Tractament
 4. Seguiment
 5. Criteris de derivació d'A. Primària a l'especialista en A. Digestiu
 6. Criteris de derivació a Hepatologia Hospitalària
 7. Referències
- 

1. Definició de la patologia

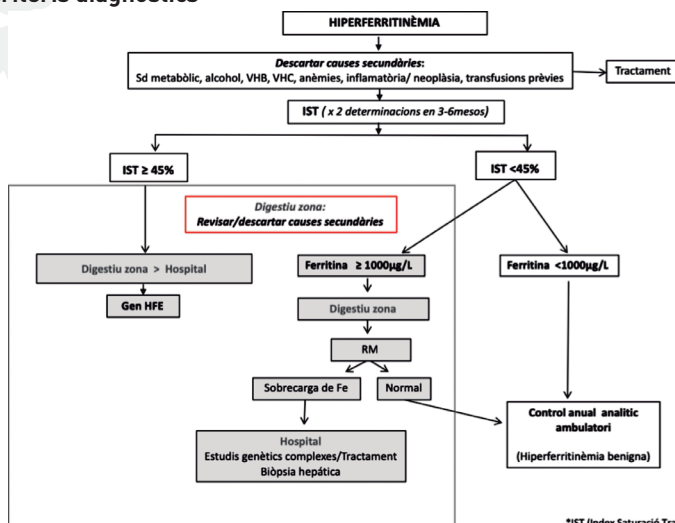
La ferritina és la principal proteïna que emmagatzema el ferro a l'interior de les cèl·lules. Els valors normals de ferritina es situen entre 30 i 300 ng/ml en homes i entre 15 i 200 ng/ml en dones. A més, la ferritina és un reactant de fase aguda inespecífic que pot estar augmentat en processos inflamatoris, infecciosos, neoplàsics i amb el consum d'alcohol entre altres causes (veure Taula 1).

Taula 1. Causes d'hiperferritinèmia:

Molt freqüents	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome metabòlic (principal causa als països desenvolupats). • Consum excessiu d'alcohol, malalties hepàtiques (hepatitis virals: VHC, VHB). • Síndromes inflamatoris (infecció, inflamació).
Freqüència intermèdia	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis hereditària. • Hemocromatosis secundària: transfusions de repetició, ingesta de suplementos polivitamínics amb ferro. • Anèmies. • Neoplàsies: mama, pulmó, fetge, hematològiques i neuroblastoma en nens.
Poc freqüents	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome d'hiperferritinèmia i cataractes (gen de la ferritina L). • Aceruloplasminèmia • Atransferritinèmia o hipotransferritinèmia

Per tal de diferenciar si la hiperferritinèmia tradueix una causa genètica hereditària (hemocromatosis) o un altre procés, davant d'un pacient amb hiperferritinèmia s'ha de determinar la saturació de transferrina (IST) i comprovar-la en dues determinacions en un interval de 3 setmanes aproximadament (veure Algorisme d'actuació).

2. Algorisme o criteris diagnòstics



3. Tractament

- Tractament de la causa subjacent en casos de hiperferritinèmia secundària.
- Control dels factors de risc cardiovascular.
- Flebotomies únicament en casos d'hemocromatosis confirmada (règim hospitalari).

4. Seguiment

Analítica anual (un cop estudiada la causa de la hiperferritinèmia, en els pacients amb hiperferritinèmia benigna). Les complicacions de l'Hemocromatosi (cirrosi hepàtica, diabetes, etc.) es tractaran de forma anàloga a com es tracten persones que no presenten Hemocromatosi.

5. Criteris de derivació d'A. Primària a especialista en A. Digestiu.

Pacients amb dues determinacions de IST → 45%. Pacients amb Ferritina → 1000 micro/L. Empitjorament en el empitjorament en el seguiment tot i tractar la causa subjacent.

6. Criteris de derivació a Hepatologia Hospitalària

Sospita d'hemocromatosi per analítica i/o RM. En els pacients amb confirmació de sobrecàrrega fèrrica per RM o per BH.

7. Referències

- 1 A. del Castillo Rueda, Maria José Pérez-Lucena y Miquel Bruguera. Sistemàtica diagnòstica en la hiperferritinèmia. Med Clin (Barc). 2014;142(9):412-417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.06.010>
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):3-22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. Epub 2010 Apr 18.
- 3 American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330.

Trobada de Nòduls Hepàtics en l'Ecografia

Alejandro Forner. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group,
Unitat Hepatologia, Hospital Clínic Barcelona.

Margarita Sala. Servei de Digestiu. Unitat Hepatologia.
Hospital Doctor Josep Trueta, Girona.

Index

1. Definició
2. Diagnòstics
 - 2.1. Lesions de Contingut Líquid
 - 2.2. Lesions Sòlides
3. Seguiment
4. Tractament
5. Criteris derivació a especialista digestiu- hepatologia hospitalària
6. Referències

L'estratègia d'actuació davant la trobada en una ecografia d'una lesió focal hepàtica que s'exposa a continuació són orientacions generals però mai es podran cobrir el 100% de totes les possibilitats de diagnòstic en un pacient concret. Per tant sempre caldrà una valoració individualitzada.

1. Definició

La lesió focal hepàtica es defineix com una formació de contingut sòlid o líquid i que no forma part de l'anatomia normal del fetge i que la detectem al fer una prova d'imatge. Poden ser de naturalesa benigna o maligna (Taula 1). També serà molt important tenir en compte si el pacient té o no té símptomes i conèixer si té una hepatopatia crònica o antecedents de càncer (actual o prèviament).

Taula 1. Classificació tumors hepàtics

Primaris	Tumors Benignes	Tumors Malignes
Hepatocel·l·lar	Hiperplàsia nodular focal Adenoma	Carcinoma hepatocel·l·lar Hepatoblastoma Hepatocolangiocarcinoma
Biliar	Cistoadenoma Hamartoma biliar (complexe Von Meyenburg)	Colangiocarcinoma Cistoadenocarcinoma
Quístic	Quist simple, Quist hidatídic Abscés piogen/amebià	
Mesenquimal	Hemangioma Lipoma Angiomiolipoma Leiomioma Fibroma Teratoma Tumor Fibrós solitari Mielolipoma Mixoma	Angiosarcoma Liposarcoma Hemagioendotelioma epiteliode Leiomiomasarcoma Fibrosarcoma Sarcoma indiferenciat Rabdomiosarcoma
Altres	Infiltració focal grassa Pseudotumor inflamatori	Linfoma
Metàstasi	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma: colon, pulmó, mama, estómac, pàncrees, bufeta, pròstata, ovari, tracte urinari, tiroïdes • Escamós: pulmó, esòfag, laringe, perineal • Altres: sarcoma, linfoma, melanoma, tumor neuroendocri 	

2. Diagnòstic

El diagnòstic d'una lesió focal hepàtica es fonamenta en les troballes clíniques, dades analítiques, tècniques d'imatge i de forma molt freqüent en l'estudi histològic.

Anamnesi. Cal preguntar:

- Hepatopatia coneguda o si hi ha factors de risc d'hepatopatia (alcohol, hepatitis virals, síndrome metabòlic).
- Fàrmacs que pren o ha pres sobretot anticonceptius orals.
- Antecedents de càncer

- Antecedents de nòduls hepàtics en la família
- Antecedents viatges a països exòtics
- Antecedents viure al camp o amb gossos
- Febre o quadre constitucional. Antecedents infecció tub digestiu o tracte biliar

Analítica:

- Bàsic: Hemograma, bioquímica bàsica que inclogui els paràmetres hepàtics (AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubina).
- Sospita d'hepatopatia: serologies virals HBs Ag, Ac VHC, autoimmunitat (ANA, AML, AMA, LKM), ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina, ferritina i índex saturació transferrina.
- Sospita quist hidatídic: IgG+IgM *Ecchinococcus granulosus*
- Sospita abscess: PCR, Hemocultius, serologies *Entamoeba histolytica*

Proves imatge:

- Ecografia detecció. Es pot afegir contrast
- Tomografia computeritzada dinàmica (TC)
- Ressonància Magnètica

Per arribar al diagnòstic a vegades és suficient amb les proves d'imatge però en molts casos caldrà un diagnòstic histològic.

Pel seu diagnòstic diferencial ens basem en dos punts fonamentals: característiques del nòdul (sòlid o líquid primordialment) i el context clínic del pacient (si hi ha símptomes o no, si hi ha una hepatopatia coneguda o si hi ha un càncer conegut). Així podem distingir quatre grans grups:

- Lesió de contingut líquid (quist).
- Lesió sòlida en pacient sense hepatopatia ni neoplàsia.
- Lesió sòlida en pacient amb hepatopatia crònica.
- Lesió sòlida en pacient amb tumor conegut.

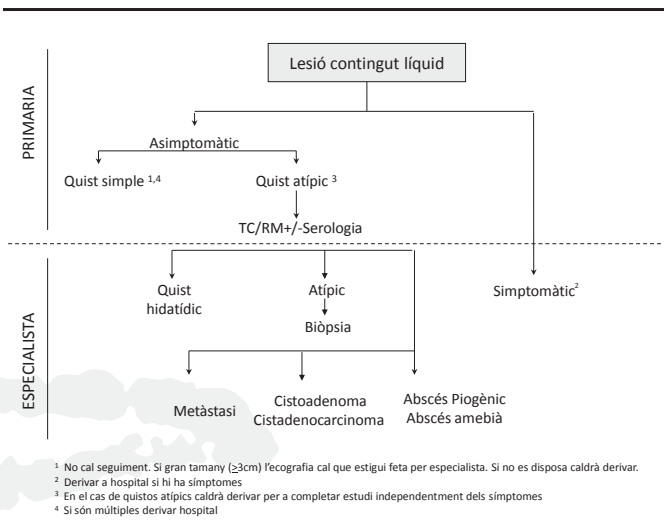
2.1. LESIONS DE CONTINGUT LÍQUID

- **Quist simple.** Lesió congènita molt freqüent (5-14% de la població). Generalment asimptomàtics excepte si tenen gran tamany. Poques vegades es compliquen amb infecció o sagnat. Poden ser únics o múltiples, en aquest cas caldrà descartar poliquistosi hepàtica i/o renal. Es poden diagnosticar per ecografia ja que són anecoics amb una paret fina i ben definida. No calen més estudis.
- **Quist hidatídic.** Zoonosi causada pel cèstode *Ecchinococcus granulosus*. Quist amb parets més gruixudes, septes i detritus interns amb vesícules filles. Pot haver calcificació de la paret. No es poden punccionar per risc de disseminació i anafilàxia. La serologia és positiva en un 70-85% dels casos.
- **Abscess.** Pot ser piògen amb origen a una infecció biliar o del tracte gastrointestinal. Es sospiten per clínica: febre, calfreds, sudoració, malestar general i pèrdua de pes. La TC mostra una o més lesions amb halo perilesional

hipercaptant en l'estudi dinàmic i a vegades amb gas interior. S'ha de diferenciar de l'abscess amebià que està causat per *Entamoeba* i on hi ha antecedent de viatge a països endèmics. La serologia és positiva en més del 90% dels casos.

- **Cistoadenoma (benigne) i cistoadenocarcinoma (maligne).** Tumors d'origen biliar molt infreqüents sobretot en dones, es presenten com quists multiloculats. No es poden diferenciar entre ells i el cistoadenoma pot malignitzar.
- **Metàstasi quística** secundàries a tumors quístics com ovari i pàncrees i més rarament a tumors neuroendocrins

Figura 1. Actitud davant una lesió líquida



2.2. LESIONS SÒLIDES

- **Hemangioma.** Tumor freqüent (3-7%) sobretot en dones. Generalment petits, solitaris i asimptomàtics. Els gegants poden donar símptomes. Ecogràficament és una lesió hiperecoica i homogènea. Pot ser atípic per l'existència d'hemorràgia, necrosi o trombus (gran tamany). En les proves imatge amb contrast (Ecografia, TC o RM): captació de contrast en fase arterial centripeta. No està contraindicat l'embaràs ni anticonceptius orals tot i que poden créixer.
- **Hiperplàsia nodular focal (HNF).** Prevalença de 0.4-3%. Més freqüent en dones. Generalment únics. Es poden associar a hemangiomes (20-30%). Són el resultat d'una resposta cel·lular proliferativa enfront d'una artèria distròfica aberrant. Radiològicament: lesió ben delimitada que pot tenir contorns lobulats amb una cicatriu central característica (rarament es veu en tumors <3cm). Quan s'administra contrast hi ha hipercaptació en fase arterial i es fan iso en fase tardana. RM amb contrast hepatoespecífic hi ha captació a les fases hepatobiliars ja que té cèl.lules de Kupffer (sensibilitat 91-100% i especificitat del 87-100%). No està contraindicat ni l'embaràs ni els anticonceptius.

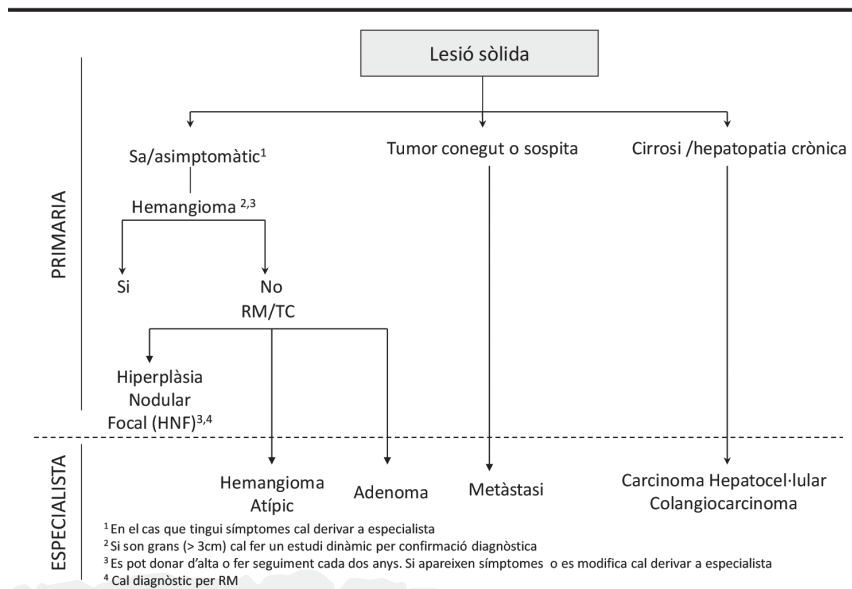
- **Adenoma (AH):** Prevalença 0,001%- 0.04%. Més freqüent en dones. Múltiples en un 30%. Factors de risc: associació hormonal (anticonceptius, substàncies anabolitzants, ovaris poliquístics, síndrome de Klinefelter); obesitat i síndrome metabòlica; diabetes MODY3; sobrecàrrega de ferro; síndrome de McCune Albright i malalties per dipòsit de glucògen tipus I, III i IV. Presenta risc d'hemorràgia (20%) sobretot > 5cm, creixement exofític i en el subtipus inflamatori. També hi ha risc de transformació maligna (5%) sobretot si hi ha mutació de la β -catenina, homes i ús andrògens. Recentment s'ha fet una classificació molecular dels adenomes:
 - Inactivats per HNF-1A (30-40%). Es poden associar a diabetes mellitus. Freqüent l'esteatosi.
 - Inflamatoris (40-55%). En pacients amb obesitat i/o síndrome metabòlica i consum d'alcohol. Es pot detectar augment de PCR i fibrinògen. Tenen més risc de sagnar.
 - Activació β -catenina (10-20%). Sobretot en homes. Risc de degeneració maligna.
 - No classificats (5-10%).

En les proves d'imatge presenten diferents característiques en funció del tipus d'adenoma que es tracti sobretot els inflamatoris i els que presenten inactivació HNF1A en la RM. Poden contenir greix i ser hipervasculars en la fase arterial amb rentat en els següents fases.

Al tenir relació amb als anticonceptius i l'obesitat es recomana perdre pes i retirar els anticonceptius en el diagnòstic

- **Metàstasi.** Són els tumors hepàtics més freqüents. Generalment són múltiples. La TC amb contrast és d'elecció. Les més freqüents són hipovasculars i es veuen millor en la fase portal (p ex colon, estómac, pàncrees, pulmó i tumors ginecològics). Les hipervasculars són menys freqüents p.ex tumors neuroendocrins, tiroides, ronyó, mama, melanoma i sarcoma.
- **Carcinoma hepatocel.lular (CHC).** Tumor primari més freqüent en els pacients amb cirrosi hepàtica amb una incidència anual del 5%. En aquests pacients cal fer un cribratge amb ecografia cada sis mesos. En el cas de detectar un nòdul si és < 1cm cal un seguiment cada tres mesos i si està estable durant un any retornar a seguiment semestral. En el cas de que el nòdul sigui >1cm cal fer un RM o TC dinàmic donat que es pot diagnosticar de CHC si presenta hipervascularització en fase arterial amb rentat en fase venosa o retardada. En el cas de que no compleixi aquestes característiques caldrà fer una biòpsia hepàtica.
- **Colangiocarcinoma (CC).** Segon tumor primari més freqüent del fetge amb augment incidència en els darrers anys. Hi ha factors de risc per aquest tumor com la colangitis esclerosant, infestació per paràsits *Clonorchis sinensis* i quistos coledocals (sobretot en el CC ductal), la cirrosi és un factor de risc pel CC intrahepàtic. En la RM mostra captació progressiva de contrast sense rentat posterior.

Figura 2. Actitud davant una lesió sòlida



3. Seguiment

En funció del diagnòstic obtingut caldrà fer o no un seguiment i aquest pot ser o no a nivell de metge atenció primària (Figura 1 i Figura 2)

- No cal fer seguiment:
 - Quist hepàtic simple
- Seguiment atenció primària:
 - Quist hidatídic calcificat: anual
 - Hemangioma hepàtic típic: Els petits en pacients asimptomàtics no precisen seguiment. En aquells gegants, bianual
 - Hiperplàsia nodular focal: Seguiment opcional bianual

4. Tractament

Els quistos hepàtics, quist hidatídic, hemangioma i hiperplàsia nodular focal no requereixen tractament. En cas de que apareguin símptomes caldrà derivar a hospital per avaluar si necessita més exploracions i/o tractament.

La resta de tumors es derivaran a hospital i allà s'avaluarà el tractament més adient.

En l'adenoma. En aquest cas cal tenir en compte la mida, localització i el sexe. Es recomana la resecció en tots els homes. En les dones depèn de la mida. En primer lloc

s'ha d'evitar els anticonceptius i fer un control del pes corporal (mirar si disminueixen de tamany). Es repeteix la RM en 6 mesos i si és > 5 cm o presenta un augment del 20% segons RECIST 1.1 cal operar. Si són de menor tamany control cada sis mesos o un any per veure el comportament de la lesió i si està estable pot realitzar-se un control anual o espaiar seguiment cada dos anys si va disminuint de mida.

En els adenomes múltiples el maneig depèn de la mida. En el cas de no poder-se operar es pot fer en casos molt seleccionats tractament amb ablació o embolització.

En dones gestants cal seguiment cada 6-12 setmanes. Si < 5 cm no exofítics ni augment de la mida no cal cesària. Si hi ha augment de mida cal tractament.

5. Criteris derivació a especialista digestiu- hepatologia hospitalària

- Pacients amb hepatopatia crònica
- Presència de símptomes
- Pacients amb antecedents de neoplàsia
- Lesions hepàtiques que durant el seguiment en atenció primària (quist, quist hidatídic, hemangioma, hiperplàsia nodular focal) han modificat les seves característiques o han presentat símptomes.
- Tots aquells nòduls que no es poden diagnosticar de forma certa com a quist, quist hidatídic, hemangioma o hiperplàsia nodular focal.

6. Referències

- 1 Colombo M, Forner A, Ijzermans J, Paradis VL, Reeves H, Vilgrain VL, Zucman-Rossi J. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016; 65: 386-398
- 2 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69 :182-236.
- 3 Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328-47; quiz 1348.
- 4 Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RI, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJ, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261-80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51. Epub 2016 Apr 20.
- 5 Ramia JM, de La Plaza R, Figueras J, García-Parreño J [Benign non-parasitic hepatic cystic tumours]. *Cir Esp*. 2011 Nov;89(9):565-73. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.05.002. Epub 2011 Jul 1. Review. Spanish.

Patologia Biliar

Natividad Zaragoza, Servei Aparell Digestiu, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

Berta Cuyàs, Servei Aparell Digestiu, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Index

1. Colelitiasi
 - 1.1. Criteris diagnòstics
 - 1.2. Tractament
2. Coledocolitiasi
3. Pòlips vesiculars
4. Referències



1. Colelitiasi

La colelitiasi o litiasi vesicular és la presència de càlculs a la vesícula biliar. El 80% dels portadors es troben asimptomàtics. L'aparició de símptomes és en forma de còlic biliar, generat per la contracció de la vesícula i mobilització dels càlculs o fang biliar cap al conducte cístic, produint la seva obstrucció transitòria. La colecistitis aguda és la complicació més freqüent.

1.1. Criteris diagnòstics

El còlic biliar cursa com dolor a hipocondri dret o epigastri, pot irradiar cap a l'escàpula dreta i associar-se a diaforesi, nàusees i vòmits. Si el dolor es perllonga pot suggerir colecistitis i, si s'hi afegeix febre i icterícia, cal sospitar colangitis aguda.

L'anàlítica pot mostrar perfil hepàtic normal o bé alterat +/- leucocitosi.

L'ecografia abdominal és la tècnica d'imatge d'elecció diagnòstica. S'observen com a focus hiperecogènics amb ombra acústica posterior, el què els diferencia dels pòlips vesiculars, a més de la seva mobilitat. L'ecoendoscòpia o ultrasonografia endoscòpica (USE) o bé la colangiressonància magnètica es reserven per a casos de còlics biliars de repetició amb ecografia abdominal normal.

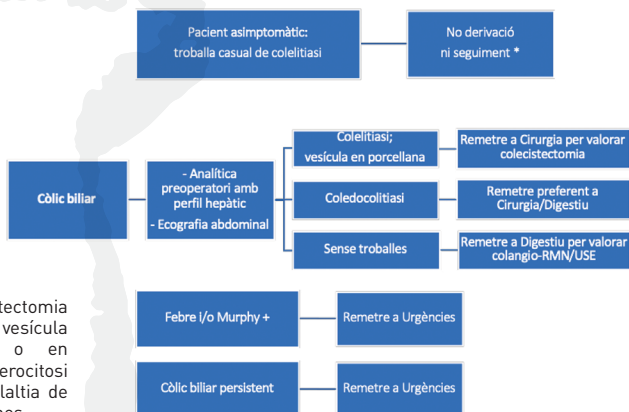
1.2. Tractament

La colelitiasi asimptomàtica no requereix tractament ni seguiment, únicament la troballa de vesícula en porcellana o en pacients amb esferocitosi hereditària o malaltia de cèl·lules falciformes cal considerar la colecistectomia.

Si el pacient presenta còlics biliars, aquests s'han de tractar amb antiinflamatori no esteroïdes i pot estar indicat l'ús d'espasmolítics. La colecistectomia és el tractament d'elecció. L'ús d'àcids biliars no està recomanat.

Es detalla el maneig, seguiment i criteris de derivació en l'algoritme següent (Figura 1).

Figura 1. Maneig de les litiasi biliars

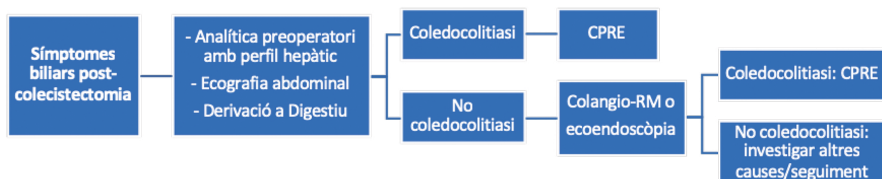


[*] Valorar colecistectomia si troballa de vesícula en porcellana o en pacients amb esferocitosi hereditària o malaltia de cèl·lules falciformes.

2. Coledocolitiasi

La coledocolitiasi és la presència de litiasi al colèdoc. A diferència de les colelitiasis, les coledocolitiasis solen ser simptomàtiques en el 90% dels casos. Cal investigar la seva presència en pacients amb símptomes biliars, inclòs en pacients colecistectomitzats ja que es poden formar càlculs de novo. El seu maneig es detalla en la Figura 1 i en la Figura 2.

Figura 2. Maneig dels símptomes biliars postcolecistectomia

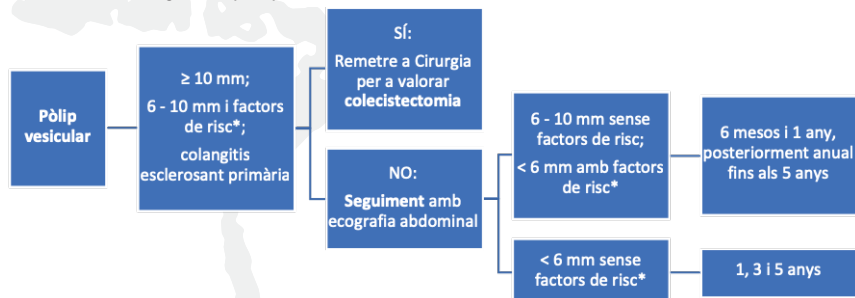


3. Pòlips vesiculars

Els pòlips de la vesícula biliar són projeccions de la paret de la vesícula cap a la llum. Es classifiquen en pseudopòlips (de colesterol, inflamatoris o focus d'adenomiomatosis), que constitueixen el 70% dels pòlips i no tenen risc de malignitzar, i pòlips veraders (benignes o malignes).

És una troballa incidental freqüent en les ecografies abdominals i la indicació de tractament o seguiment es basa en la mida i els factors de risc de malignitat. El seu maneig es presenta en forma d'algoritme (Figura 3), destacant que els pòlips majors de 10 mm són indicació de colecistectomia.

Figura 3. Maneig dels pòlips vesiculars



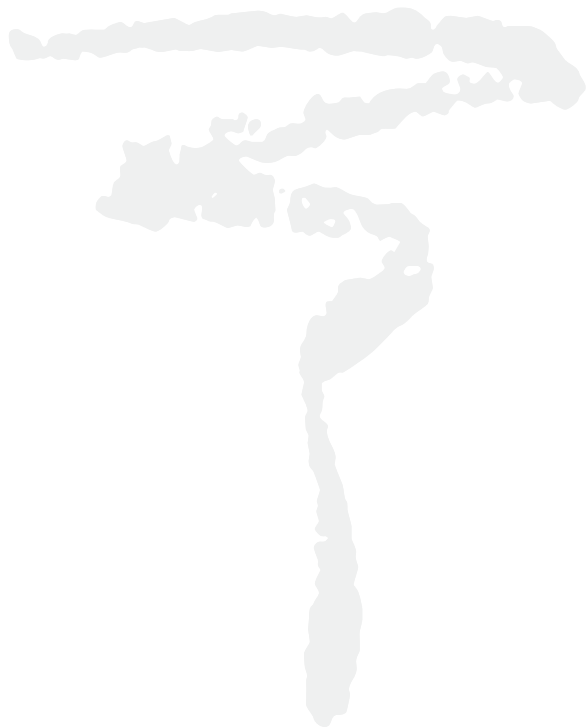
.(*) Factors de risc de malignitat: edat > 50 anys, presència de litiasi, ètnia índia, morfologia sèssil o engruiximent focal de la paret de > 4mm.

En el seguiment:

- Si desapareix: fi del seguiment
- Si estabilitat >= 5 anys: fi del seguiment
- Si ≥ 10 mm i/o creixement ≥ 2 mm: remetre a Cirurgia

4. Referències

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181
2. Litiasis biliar. *AMF* 2016;12(3):124-33
3. Cirugía de la litiasis biliar. Guía clínica cirugía biliopancreática. Asociación española de cirugía. ISBN: 978-84-96881-60-0 Depósito Legal: M-48322-2008.
4. Wiles R, Thoeni R, Traian Barbu S, Vashit YK, Rafaelsen SR, Dewhusht C et al. Management and follow-up of gallbladder polyps. *Eur Radiol.* 2017;27:3856-3866
5. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2844-2852



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 Fibroskan®
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'Hemorragia Digestiva per Hipertensió Portal
Recomanacions pel Maneig de l'Hemorragia Digestiva Baixa Aguda



2014

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



2015

Recomanacions per l'Avaluació i Tractament del Pacient Cirròtic Crític
Diarrea Crònica: Definició, Classificació i Diagnòstic



2016

Hemorragia Digestiva Alta No Deguda a Hipertensió Portal
Malalties Hepàtiques Autoimmunes



2017

Recomanacions per al Maneig de les Malalties Vasculares Hepàtiques
Actualització en el Tractament de la Infecció per *Helicobacter pylori*



2018

Maneig de la Insuficiència Hepàtica Aguda Greu
Diagnòstic i Tractament de la Síndrome de l'Intestí Irritable



2019

Actualització del calendari vacunal en pacients no oncològics
amb malalties inflamatories cròniques en tractament amb
immunosupressor i/o biològic
Vies Clíniques Malalties Hepàtiques