

Enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)

AMA

Esteban González Ballera

Programa de Hígado Graso

Hospital de Clínicas José de San
Martín

2022

NAFLD: Introducción

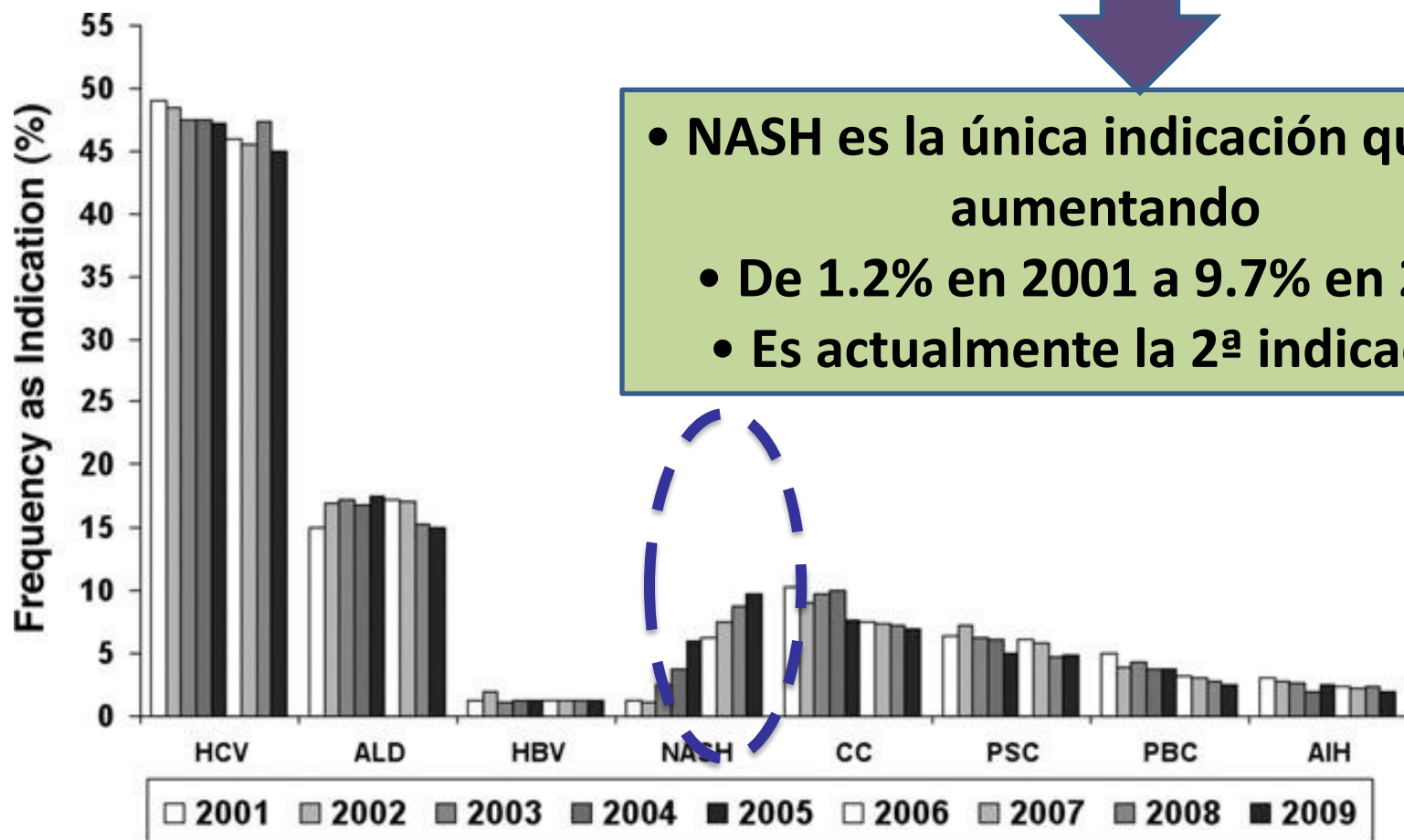
Enfermedad crónica
hepática más frecuente

Afecta 20-30 % de la
población mundial y
75 % de la población obesa

Puede evolucionar a la
cirrosis y todas sus
complicaciones

Será la principal causa de
trasplante hepático y
probablemente HCC en los
próximos años

Indicaciones de trasplante hepático en USA, (2001-2009)



NAFLD: Introducción

Su relación con la obesidad y la diabetes

	2005	2009	2013	2018	<i>p</i>
Sobrepeso (IMC: 25-29.9)	34,5 %	35,4 %	37,1 %	36,2 %	S
Obesidad (IMC: > de 30)	14,6 %	18,0 %	20,8 %	25,4 %	S
Total Sobrepeso/Obesidad	49,1 %	53,4 %	57,9 %	61,6 %	S 6/10
Colesterol	27,9 %	29,1 %	29,8 %	28,9 %	NS
Diabetes	8,4 %	9,6 %	9,8 %	12,7 %	S

NAFLD: Está aumentando su importancia en la salud pública en íntima relación con la epidemia de obesidad y DM

Grupo de entidades caracterizadas por la infiltración grasa (> 5%) del hígado

Esteatosis simple

- Esteatosis con o sin inflamación
- No balonización
 - No fibrosis

Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

- Esteatosis
- Balonización
- Con o sin fibrosis

Disbalance entre la generación y remoción de triglicéridos

**Teoría de los dos hits
(IR + stress oxidativo)**



Teoría de los múltiples hits

- Insulino Resistencia
- Stress oxidativo crónico
- Alteración en la inmunidad innata
- Alteración en el metabolismo lipídico
 - Inflamación crónica
 - Microbiota

NAFLD: Definición

Esquema simplificado
de un problema multifactorial

Esteatosis simple

Esteatohepatitis



Donde el límite lo pone un patólogo que desconoce el paciente y su circunstancia.

¿Explica lo que les pasa a nuestros pacientes?

NAFLD: Definición

Enfermedad es **dinámica** y los pacientes pueden evolucionar de una a la otra.



NAFLD: Definición

¿Explica lo que les pasa a nuestros pacientes?

Ventajas:

Algoritmo

- Evita el **subdiagnóstico**.
- **Vacunamos**.
- No se escapan **patologías graves**.
- Diferente **pronóstico y tratamiento**.
- Aseguran un relato.

NAFLD: Definición

¿Explica lo que les pasa a nuestros pacientes?

Desventajas:

- La **realidad** es más **diversa**.
- Es difícil hallar **escenarios puros**.
- La **biopsia** es el final de procesos diferentes.
- Los **procesos fisiopatológicos** están en estudios.
- Definir por lo que **no soy** ...

El futuro/presente en NAFLD

Journal Pre-proof

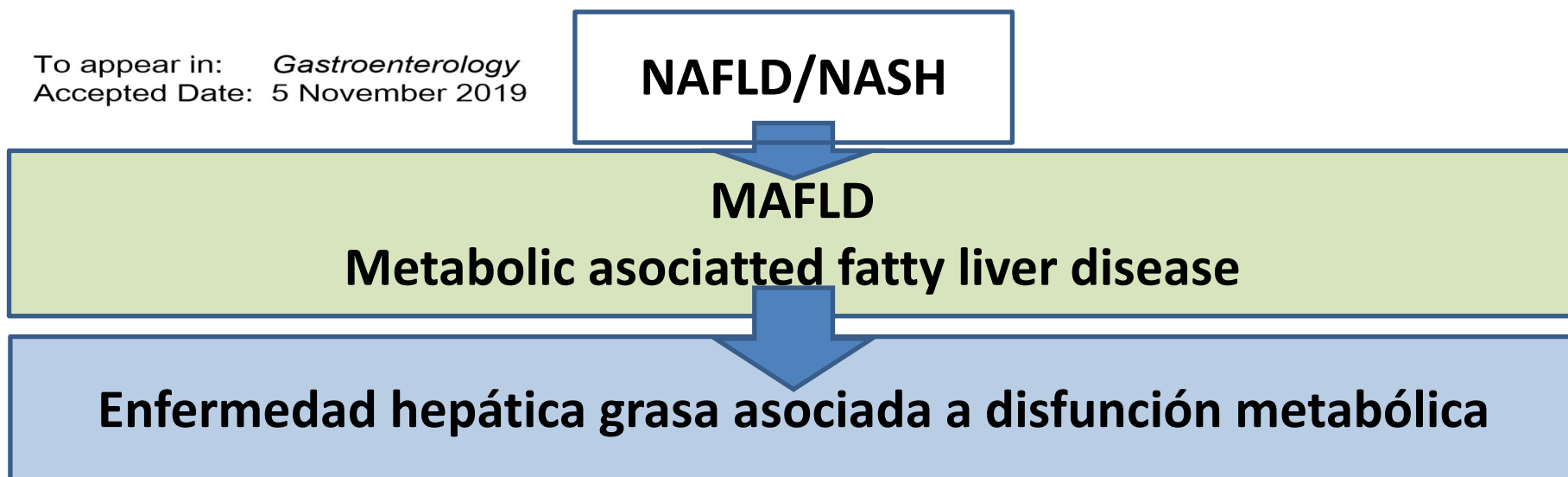
MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease

Mohammed Eslam, Arun J. Sanyal, Jacob George, on behalf of an international consensus panel



PII: S0016-5085(20)30171-2
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
Reference: YGAST 63198

To appear in: *Gastroenterology*
Accepted Date: 5 November 2019



Eslam M, Sanyal AJ, George J, on behalf of an international consensus panel, MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease, Gastroenterology (2020)

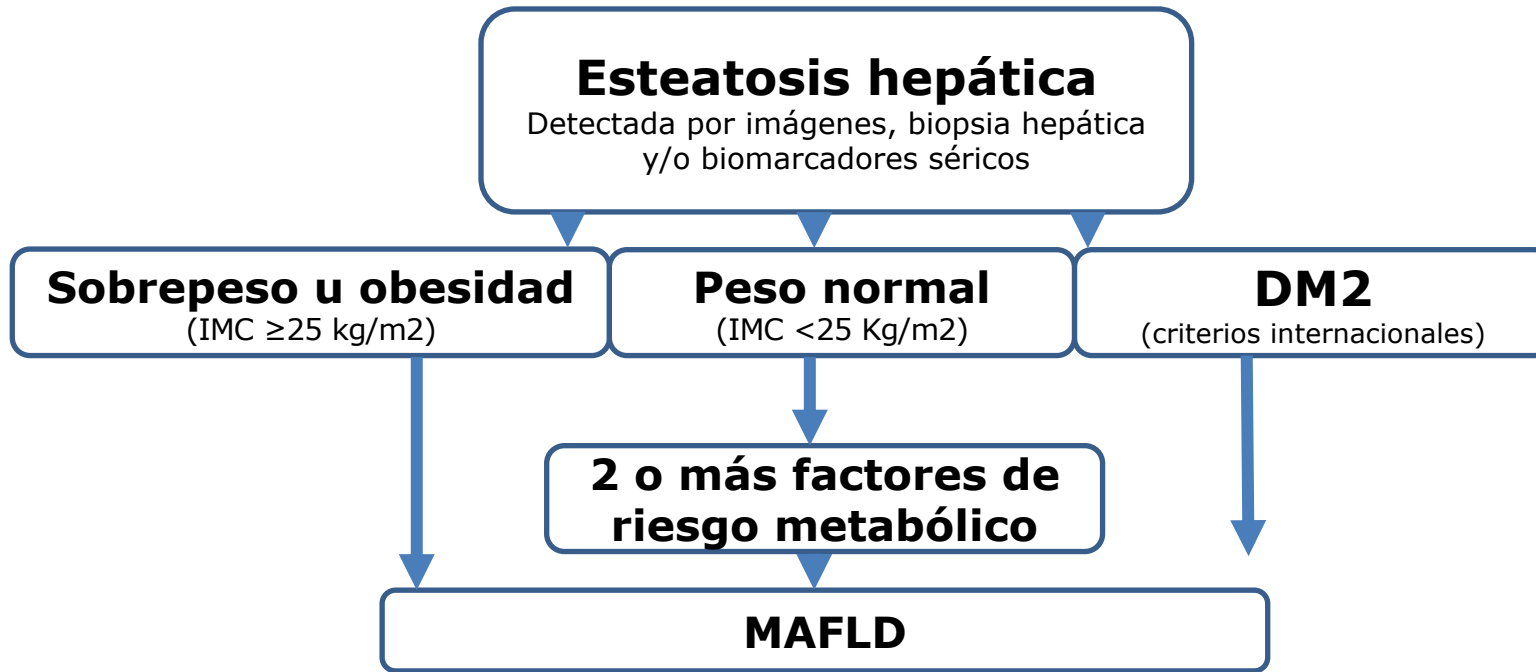
MAFLD: Definición

Se cuestiona definición dicotómica entre ES
y EHNA en MAFLD

Sugieren, definir la severidad por
**el grado de actividad y el estadio de
fibrosis,**
al igual que en otras
enfermedades hepáticas **crónicas.**

MAFLD: Definición

Criterios diagnósticos propuestos para MAFLD



MAFLD: Definición

Factores de riesgo metabólicos para definición de MAFLD

- **Circunferencia de cintura** $\geq 102/88$ cm en hombres y mujeres.
- **Presión arterial** $\geq 130/85$ mmHg o bajo tratamiento específico.
- **Triglicéridos plasmáticos** ≥ 150 mg/dL o bajo tratamiento específico.
- **HDL** < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o bajo tratamiento específico.
- **Prediabetes** (glucosa en ayuno 100-125 mg/dL o a las dos horas de prueba de tolerancia oral a la glucosa 140-199 mg/dL o HbA1c 5.7%-6.4%).
- **Homeostasis model assessment** (HOMA) ≥ 2.5 .
- **Proteína C reactiva plasmática** > 2 mg/L.

MAFLD: Definición

Causas **alternativas** de hígado graso

- Consumo excesivo de **alcohol**
- **Fármacos:** amiodarona, tamoxifeno, metotrexate, corticoides, ácido valproico, antirretrovirales
- **Hepatitis C** (genotipo 3)
- Enfermedad de **Wilson**
- Enfermedad **celíaca**
- **Nutrición parenteral**
- **Deprivación calórica** subaguda o crónica grave
- **Lipodistrofias**
- **Síndrome de Reye**
- **Esteatosis asociada al embarazo**, síndrome de HELPP
- **Errores del metabolismo innatos:** déficit de lipasa ácida lisosómica

MAFLD: Definición

Evaluación de enfermedades hepáticas **coexistentes**

- **Enfermedad hepática por alcohol:** >30 gr/día en hombres, >20 gr/día mujeres
- **Hepatitis virales:** Anti HBc, HBs Ag, anti HCV
- **Hepatopatías por tóxicos**
- **Hepatopatías autoinmunes:** Proteinograma electroforético, FAN, ASMA, AMA*
- **Hemocromatosis hereditaria:** Ferritina, Ferremia, Transferrina, Saturación de transferrina
- **Enfermedad celíaca:** IgA, Ac antitransglutaminasa IgA
- **Enfermedad tiroidea:** TSH
- **Enfermedad de Wilson:** Ceruloplasmina, cupremia, cupruria
- **Déficit de alfa 1 antitripsina:** dosaje alfa 1 antitripsina

*FAN: Factor anti nuclear, ASMA: Anticuerpo anti músculo liso, AMA: Anticuerpo anti mitocondrial

MAFLD: Definición

Cirrosis sin histología típica de EHNA (criptogénica)

Cirrosis sin histología típica de NAFLD

**Evidencia actual o pasada de factores de riesgo metabólicos
+ al menos 1 de los siguientes:**
1)MAFLD en biopsia hepática previa
2)Historia de esteatosis hepática documentada por imágenes

Cirrosis asociada a MAFLD



Entidad de exclusión

¿Y los pacientes con NAFLD +
HAI, hepatitis virales, etc?

Dos estadios dicotómicos

“Esteatosis simple o NASH”

“No alcohólica”

- ¿Cuál es el límite de consumo de alcohol seguro?
- Subdiagnóstico de consumo de alcohol
 - ¿Uso actual o pasado?
- ¿Incluye a los “bebedores sociales”, a los “binge drinkers”?
 - Estigma

Gran heterogeneidad

No conocemos la historia natural de los distintos fenotipos ni los tenemos en cuenta en los estudios de tratamiento



Diagnóstico de inclusión

Enfermedad hepática
grasa con disfunción
metabólica

Enfermedad hepática
crónica con grado de
actividad y estadio

MAFLD

Enfermedad
heterogénea con
diferentes fenotipos

Reconoce la coexistencia
de MAFLD + otras
patologías

(autoinmune/virales/
alcohol)

Nuevos diseños de
clinical trials con
enfoques de tratamiento
personalizado

MAFLD vs el resto del mundo

- NALFD está siendo reconocido por médicos generales y por el público, por lo que un nuevo término **podría causar confusión.**
- La **vaguedad del término metabólico** para nombrar una enfermedad.
- La heterogénea biología del NALFD y la esperanza de poder llegar en el futuro a un nombre ligado a una fisiopatología más precisa.
- Aspectos **legales** ligados a la aprobación de nuevas drogas y trabajos previos.
- Promover el cambio con **más consenso.**
- Solo respondería a necesidades de investigadores y sponsors.

MAFLD vs el resto del mundo

- NALFD está siendo reconocido por médicos generales y por el público, por lo que un nuevo término **podría causar confusión**



- La v
non
- La l
de
una
- Asp
nue
- Promover el cambio con **mas consenso.**
- Solo responderia a necesidades de investigadores y sponsors.

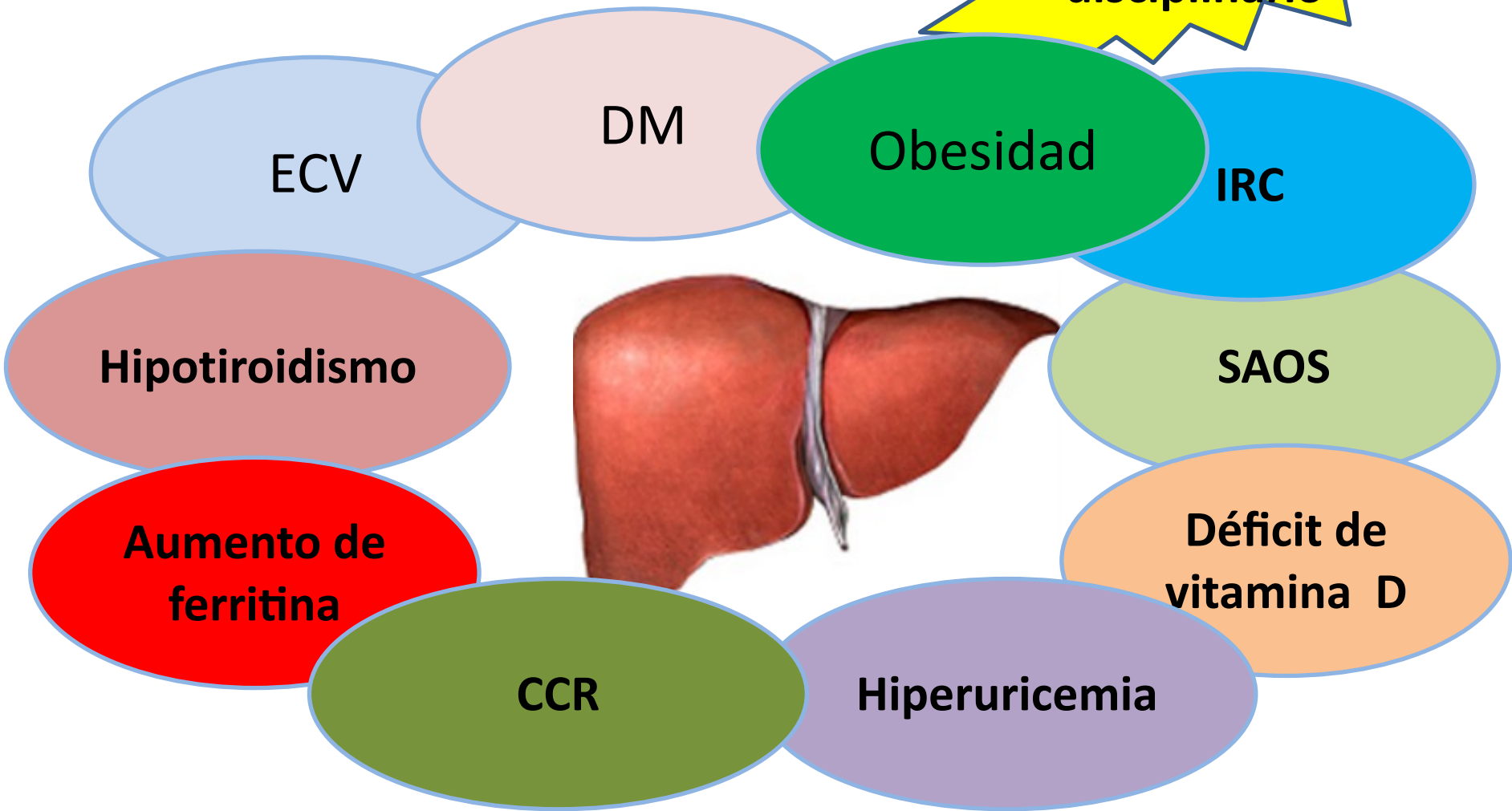
- **Obesidad**
- **Hipertensión**
- **Hipertrigliceridemia**
- **Insulino resistencia**
 - **Diabetes**

PNPLA 3/TM6SF2

NAFLD: Enfermedad sistémica



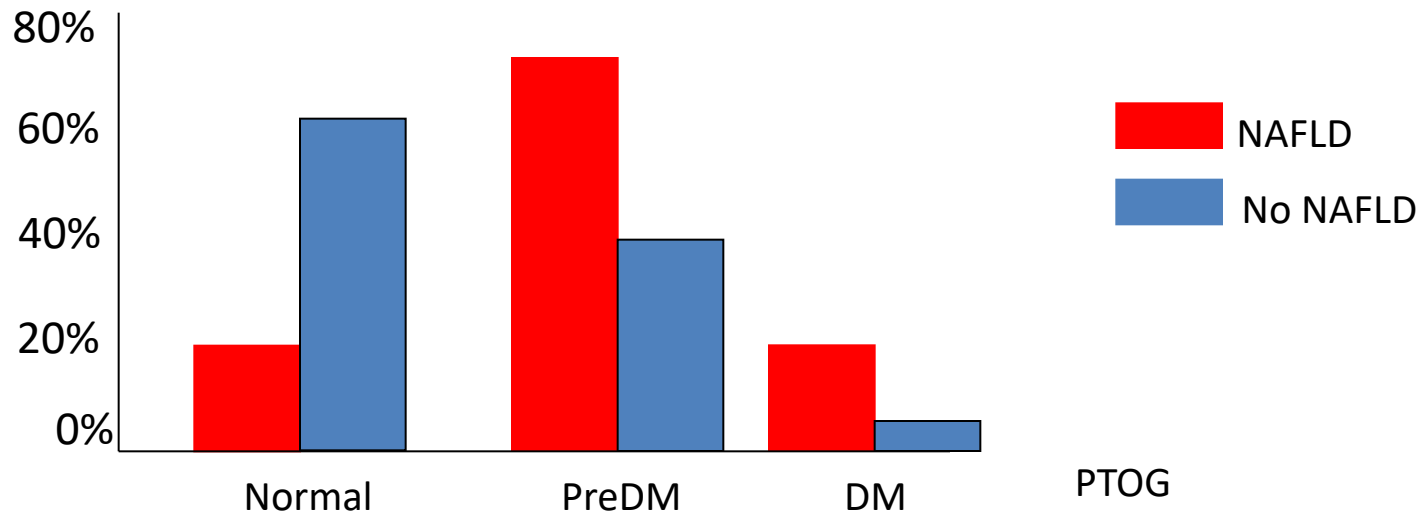
**Abordaje
Inter-
disciplinario**



PreDM y DM2 en NAFLD

NAFLD predice DM2
Screening de DM2 en todo paciente con NAFLD
(Glucemia, HA1C, PTOG)

La mayoría de los pacientes obesos con NAFLD tienen preDM o DM2 al estudiarse sistemáticamente con PTOG



Ortiz-Lopez C. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with NAFLD. Diabetes Care, 35:1-6,2012.

DM2 en NAFLD



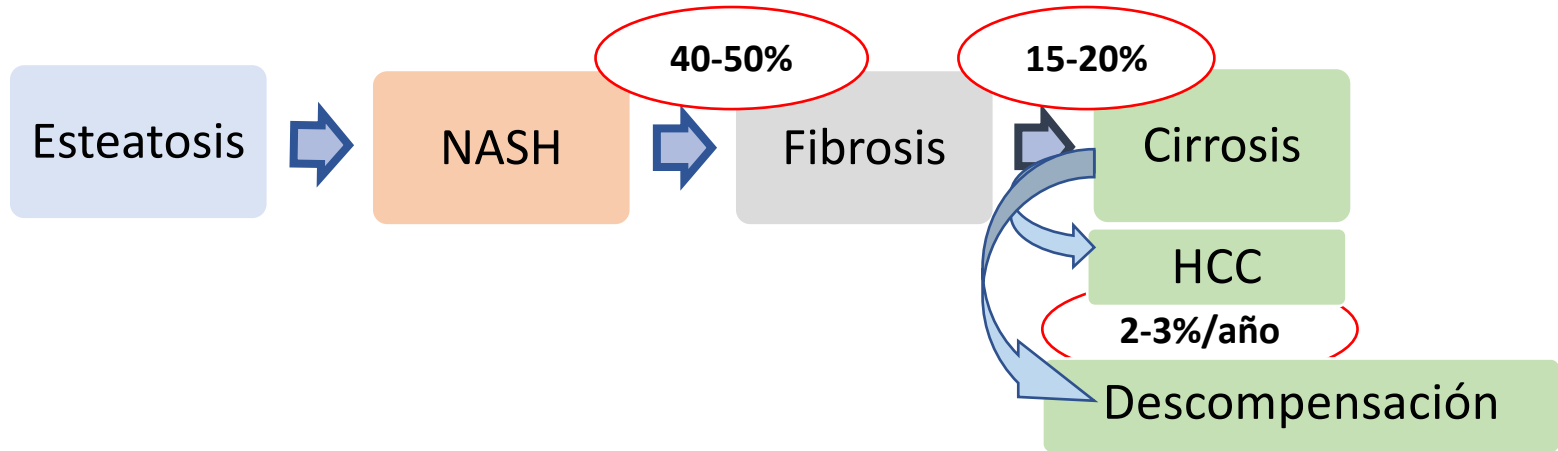
Intervención temprana

DM2 se asocia a:

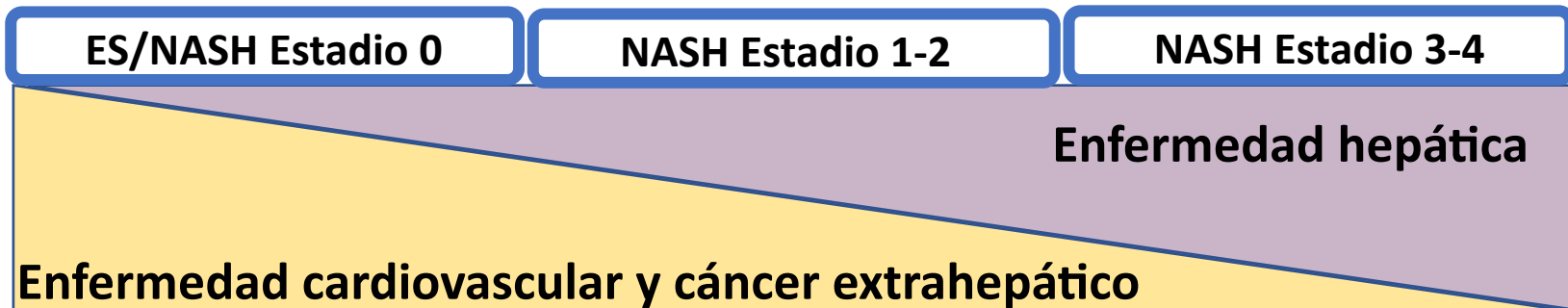
- ✓ **Peor NASH**
- ✓ **> Riesgo de enfermedad hepática progresiva y cirrosis**
 - ✓ **> Riesgo de HCC**

NAFLD: historia natural

EHGNA: Historia natural



Causas de muerte

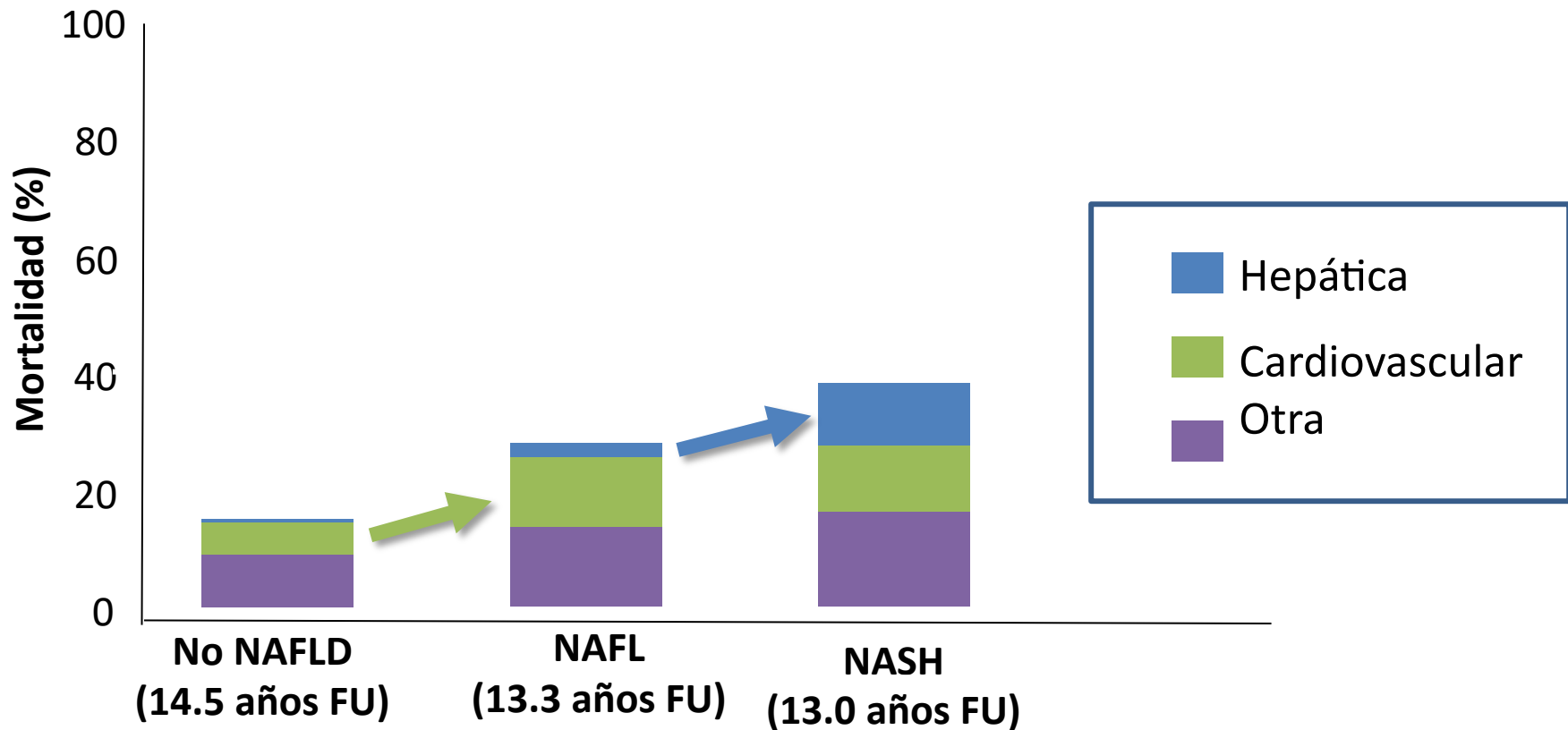


NAFLD: Historia natural

¡El hígado graso no es benigno!

Análisis de la mortalidad por todas las causas en 6 estudios separados entre pacientes sin NAFLD versus con y sin NASH

NAFLD determinado por ultrasonido; NASH determinada por biopsia hepática

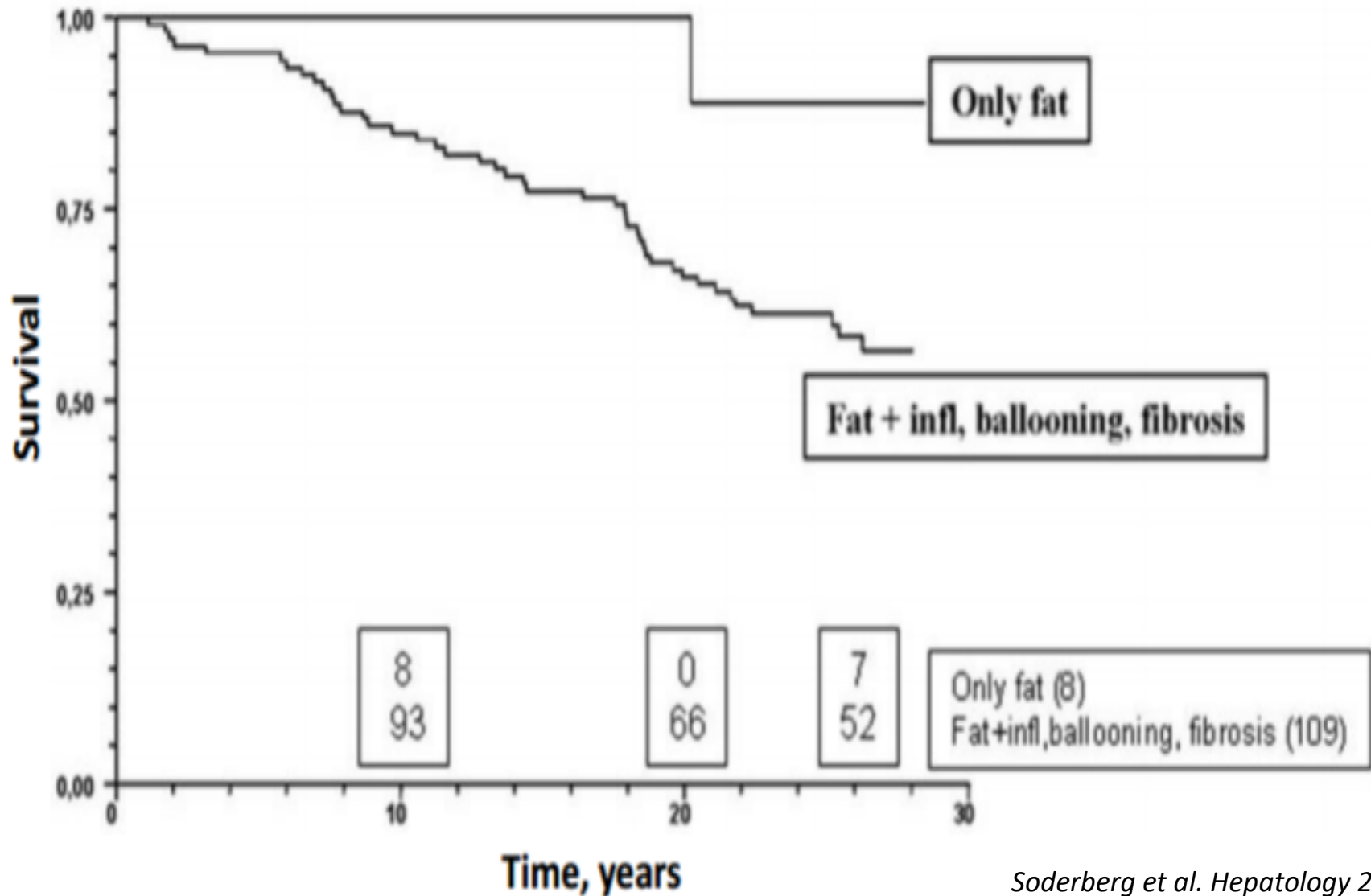


NAFLD y HCC

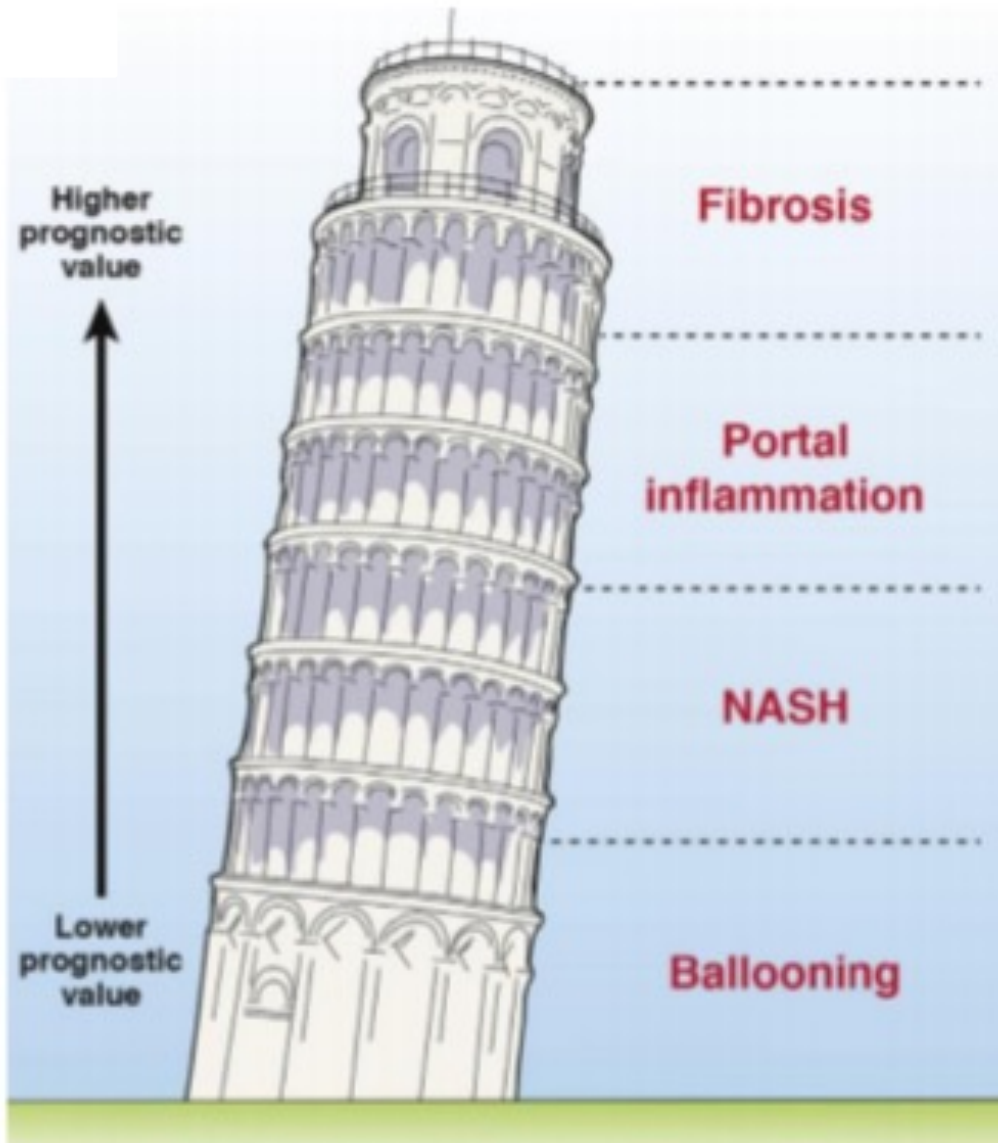
¡El hígado graso no es benigno!

- **Incidencia anual HCC**
 - NAFLD: 0.44 por 1000 personas/año
(HCC complicación rara en NAFLD)
 - NASH: 5.29 por 1000 personas/año
 - Cirrosis: 5.6% anual (seguimiento 3.2 años)
- HCC: 6to cáncer y 2da causa de muerte relacionada a cáncer en el mundo

NAFLD: Mortalidad



NAFLD: Mortalidad



La fibrosis es el mayor determinante de mortalidad en NASH

NAFLD: Screening

En pacientes de alto riesgo

1. Obesidad
2. Síndrome metabólico
3. DM

NAFLD: Motivo de consulta

Motivo de consulta:

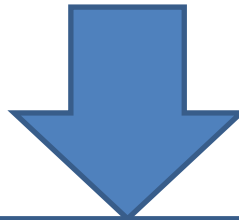
- ✓ Alteración del hepatograma (AST/ALT)
- ✓ Hiperecogenicidad hepática

**Asintomáticos o
síntomas inespecíficos**



NAFLD: Diagnóstico

- Esteatosis por imágenes o histología
- No alcohol significativo (20 gr/d ♀ , 30 gr/d ♂)
- No otras causas de esteatosis secundaria
 - No otras enfermedades crónicas



Diagnóstico de exclusión

NAFLD: Exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas

- **Hepatitis virales**
- **Hepatopatías por tóxicos**
- **Hepatopatías autoinmunes**
- **Hemocromatosis hereditaria**
 - **Enfermedad celíaca**
 - **Enfermedad de Wilson**

NAFLD: Exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas

- **Serologías virales:** Anti HBc, HBs Ag, Anti HCV, Anti HAV IgG
- **Tóxicos**
- **Proteinograma electroforético**
- **Autoanticuerpos:** FAN, ASMA, AMA, Anti LKM
- **Perfil férrico:** Fe, Ferritina, Transferrina, Sat. Transferrina
- **Enfermedad celíaca:** IgA total, Antitransglutaminasa IgA
- **Metabolismo del cobre:** Ceruloplasmina, cupremia, cupruria
- **Perfil tiroideo:** TSH, T4L

Vacunar!!!

NAFLD: Exclusión de causas secundarias de esteatosis

- **Fármacos**

Amiodarona

Nifedipina

Diltiazem

Tamoxifeno

Estrógenos

Glucocorticoides

Metotrexato

- Aumento leve a moderado AST y ALT
(>50% NASH: AST y ALT normales)

Fracanzani AL. Hepatology 2008; 48:792–798.

- Predominio de ALT
- AST/ALT <1
- Aumento de FAL
- Aumento de GGT

(> fibrosis y mortalidad global)

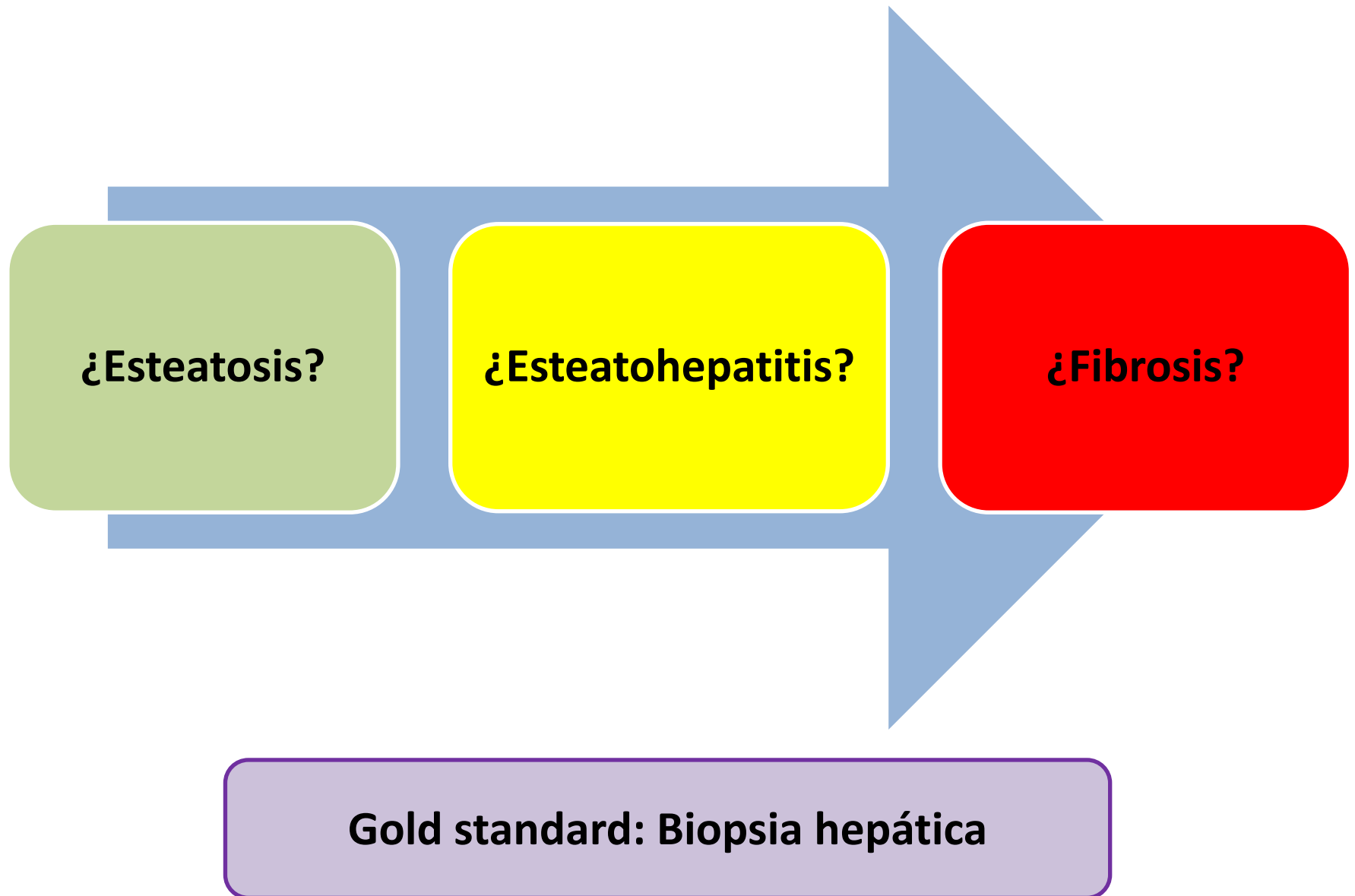
Tahan V. Hepatogastroenterology 2008 ;55:1433–1438.

Ruhl CE. Gastroenterology 2009;136:477–485.

- Aumento de Insulina, glucemia, HOMA
- Aumento de Triglicéridos, descenso HDL
- FAN/ASMA en bajos títulos
- Aumento de ferritina



NAFLD: Diagnóstico



- ✓ Aumento de ecogenicidad hepática en forma difusa
 - ✓ Mayor ecogenicidad hepática que renal
 - ✓ Atenuación de vasos y diafragma

- Detecta esteatosis >20%
- No invasiva, accesible
- Operador dependiente

Método cualitativo

Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. J Hepatol 2010; 52: 579-585

¿Todo lo que brilla es NAFLD?

Hepatitis C

Hemocromatosis

Enfermedad de Wilson

Enfermedad Celíaca

NAFLD: TC

- Sensibilidad y especificidad similar a ecografía
- Es altamente reproducible
- Operador independiente
- Limitaciones: radiación, costo, no cuantifica esteatosis ni fibrosis

Baja aplicabilidad clínica

Lee SS. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. J Hepatol 2010

NAFLD: RNM con Espectroscopía

- Permite cuantificar el depósito graso a través de la medición del contenido de triglicéridos hepáticos
- Cuando el contenido de TG es bajo tiene baja sensibilidad
- Es altamente reproducible
- Es el método ideal para el seguimiento
- NO en pacientes con marcapasos, dispositivos implantables, claustrofobia

Yokoo T, Shieh, Morteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, Bydder M, Gamst AC, Kono Y, Kuo A, Patton HM, Horgan S, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. Radiology 2011; 258: 749-759

NAFLD: CAP

(Parámetro de atenuación controlada)

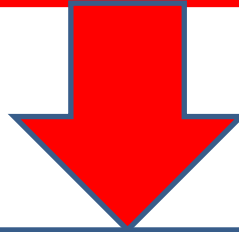
- Diagnostica esteatosis
- Mide el grado de atenuación de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado, que es proporcional a la cantidad de grasa hepática
- Incluida en elastografía por FibroScan®
(se mide simultáneamente el CPA y la elasticidad)

NAFLD: Diagnóstico de esteatosis

Método	Costo	Exactitud	Cuantitativo	Advertencias
Ecografía	+	++	No	Puede fallar en la obesidad y la sobrecarga de hierro y la cirrosis
CAP	+	++	Sí, no lineal en hígados con alto contenido graso	Afectado por el tipo de sonda y fibrosis
TAC	++	++	Semicuantitativa	Exposición a radiación
MRI-PDFF	++	+++	Sí	Inadecuado para screening

NAFLD: Métodos diagnósticos

Ecografía-RMN: buena sensibilidad en detectar esteatosis moderada a severa (>33%)



No distinguen esteatosis de NASH
No evalúan presencia ni grado de fibrosis

NAFLD: Elastografía hepática

- Mide por ultrasonido la velocidad de propagación de una onda mecánica expresada en kilo Pascales (kPa)
 - A mayor velocidad de propagación, mayor rigidez del tejido
- A nivel hepático, la velocidad de propagación del área explorada se relaciona con el grado de fibrosis presente en el parénquima

- Método rápido
- No invasivo
- Reproducible
- Operador independiente

Baja sensibilidad en:

✓ **Obesos**

- ✓ Inflamación aguda
- ✓ Colestasis
- ✓ Congestión hepática

Alto costo

Profundidad

Sonda M: 25-65 mm

Sonda XL: 35-75 mm

1/5 no tendrá valor evaluable
Con sonda XL recupero el 50% de los
excluidos

Sensibilidad

89-100%

Especificidad

75-100%

VPP

52%

VPN

97%

Palmeri ML, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation forcebased shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2011; 55: 666-672.

Wong et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010 Feb;51(2):454-62.

NAFLD: Biopsia hepática

Gold standard para el diagnóstico

Diferencia esteatosis de NASH

Establece compromiso de enfermedad

NAFLD: Biopsia hepática

EN CONTRA

- Pacientes asintomáticos
- Diagnóstico de presunción sencillo
- Pronóstico relativamente bueno
- No existe tratamiento eficaz establecido
- Costos
- Riesgo de complicaciones (>:1-3%)
- Difícil aplicarlo en forma universal en una patología tan prevalente

A FAVOR

- Confirma diagnóstico y excluye otros
- Clasifica según lesión, grado y estadio
- Existen pacientes con lesiones serias en biopsia inicial
- Transaminasas normales no excluye formas avanzadas
- Gran utilidad para establecer el pronóstico
- Imprescindible en un estudio terapéutico

- **Grado de esteatosis**

0: no

I: <33%

II: 33-66%

III: >66%

- **Grado de actividad de EHNA**

1. Leve: esteatosis +/- balonización +, infiltrado + (central)
2. Moderado: balonización ++ (central), infiltrado ++ (portal)
3. Grave: balonización +++, infiltrado +++ (difuso)

- **Estadío de fibrosis de EHNA**

- I. Perisinusoidal / pericelular (pericentral)
- II. Portal o periportal
- III. En puentes
- IV. Cirrosis

NAFLD: NAFLD activity score (NAS)

- Suma de los scores de
 - ✓ Esteatosis (0-3)
 - ✓ Inflamación (0-3)
 - ✓ Balonización (0-2)
- Score total probable: 0-8
- Para los estudios de historia natural y tratamiento

- 0 a 3: No NASH
- 4-5: Borderline
 - >5: NASH

NAFLD: Fibrosis

	Estadío
No fibrosis	0
Perisinusoidal en la zona 3, leve	1A
Perisinusoidal en la zona 3, moderada	1B
Portal/periportal	1C
Perisinusoidal y portal/periportal	2
Fibrosis en puentes	3
Cirrosis	4

Score de fibrosis de NAFLD (Angulo)

- Edad, BMI, AST/ALT, Hiperglucemia, Plaquetas, Albúmina

$-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{ITG/DBT (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (x 109/l)} - 0.66 \times \text{albúmina (gr/dl)}$

<http://nafldscore.com>

- <-1.455 : Ausencia de fibrosis severa
- >0.676 : Predice fibrosis severa

Score de BARD

- BMI, DM2, AST/ALT

- BMI ≥ 281 punto
- DM2.....1 punto
- AST/ALT >0.82 puntos

- 0-1: VPN 96% para excluir fibrosis severa
- 2-4: VPP 43% para fibrosis severa

FIB4

- AST
- ALT
- Edad
- Plaquetas

$$\frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Plaquetas (x109/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

- <1.30 → ausencia de fibrosis severa
- >3.25 → presencia de fibrosis severa

Valores intermedios → no son útiles

Sterling et al, Hepatology 2006

APRI

$$\frac{\text{AST (UI/L)} / \text{límite superior normal}}{\text{Plaquetas (x 109/L)} \times 100}$$

- < 1 → ausencia de fibrosis severa
- > 1 → presencia de fibrosis severa

- AST
- Plaquetas

Wai et al, Hepatology 2003

NAFLD: Scores de fibrosis



BARD

NFS

APRI

FIB4

	AUROC (IC 95)	VPP	VPN
FIB4	0.73 (0.66-0.79)	50%	82%
BARD	0.66 (0.59-0.72)	43%	81%
APRI	0.73 (0.66-0.79)	75%	76%
NAFLD score	0.61 (0.54-0.66)	43%	69%



VPN alto para descartar fibrosis
VPP bajos para confirmar la presencia de fibrosis

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

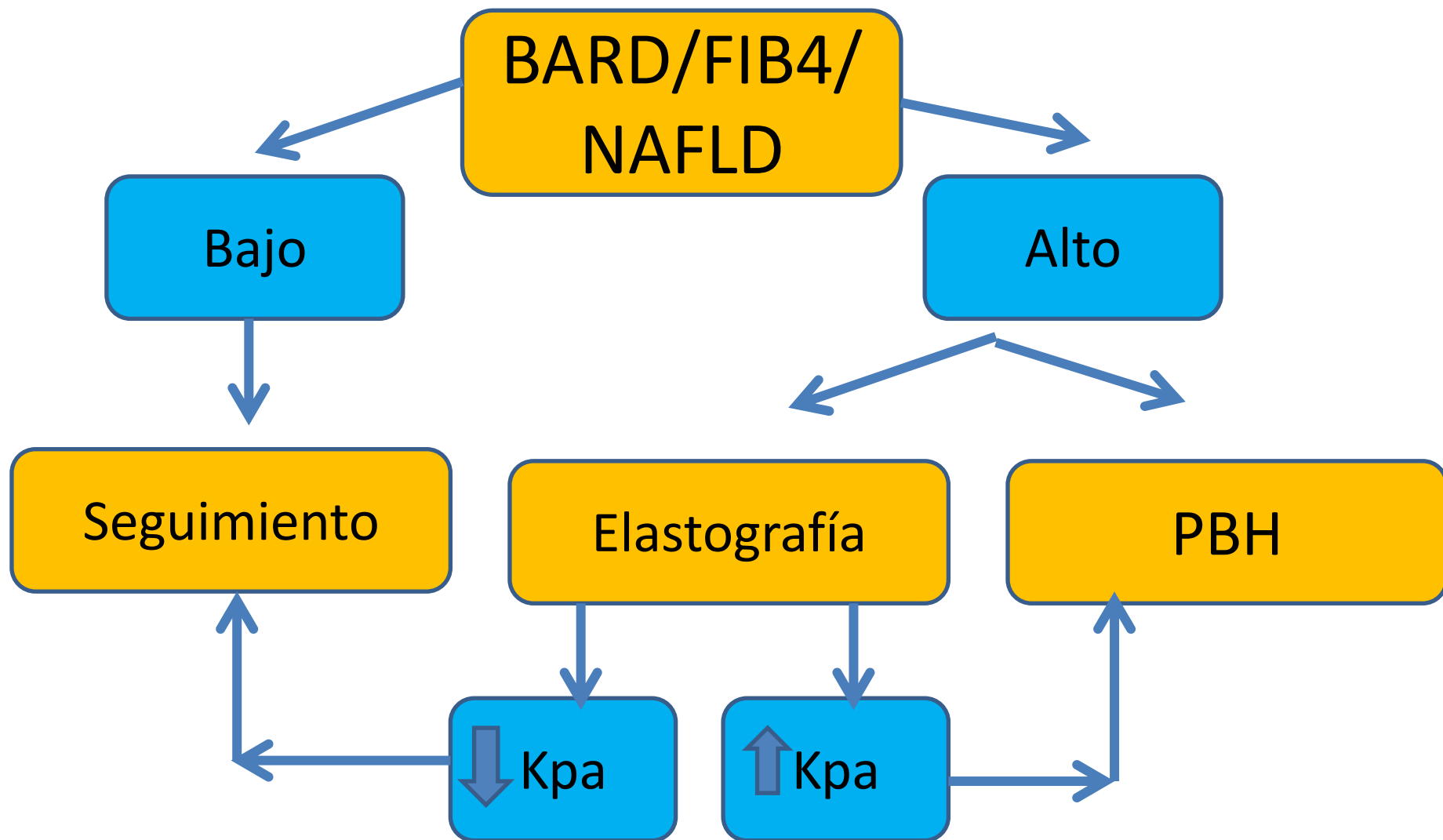
Los test no invasivos deben ser interpretados por un especialista,
de acuerdo al contexto clínico,
considerando test bioquímicos, radiológicos,
endoscópicos y sus posibles limitaciones técnicas.
(A1)

Con tanta tecnología...

**¿Cómo ser más eficientes en la
decisión de biopsiar?**

¿Cómo biopsiar lo indispensable?

NAFLD: Algoritmo diagnóstico



NAFLD: Algoritmo diagnóstico

Bajo riesgo

BMI <30
Edad <40 años
No DM o SM

Scores bajos
(NAFLD <-1.455 o
BARD 0-2 o Fib4 <1.30)

Elastografía <5Kpa

Seguimiento

Riesgo intermedio

BMI >30
Edad >40 años
Con SM, DM

Scores intermedios
(NAFLD intermedio,
BARD 2-3,
Fib4 1.30-2.67)

Elastografía 6-11Kpa

Biopsia

Alto riesgo

AST/ALT elevado
Plaq <150000

Scores elevados
(NAFLD >0.6,
BARD 3-4,
Fib4 >2.67)

Elastografía >11Kpa

Considerar biopsia
(o confirmar cirrosis por
RMN)

¿Cómo tratamos a los pacientes con NAFLD?



¿Cuánto deben bajar de peso?

¿Cuánta actividad física tienen que hacer?

¿Puedo tratarles la dislipemia?

¿Qué hipoglucemiante elegir?

¿Hay tratamiento específico?

¿Qué lugar tiene la cirugía bariátrica?



- **Abordaje global del estilo de vida**
 - **Descenso de peso**

- **500–1,000 kcal/día**
 - **Reducción de peso de 500 a 1000 gr/semana**
 - **Target: reducción de 7-10% peso inicial al año**
- **Mantenimiento: actividad física y tratamiento cognitivo conductual**



- Abordaje global del estilo de vida

- **Descenso de peso**

>5%: mejora esteatosis
7-9%: mejora necroinflamación
>10%: mejora fibrosis

Pérdida de peso

Éxito

≥ 10%

< 10%

≥ 7%

18 %

≥ 5%

30 %

≥ 3%

70 %

Fibrosis

NASH

Balonización/Inflamación

Esteatosis

- **Abordaje global del estilo de vida**
 - **Plan alimentario**
 - Restricción del consumo energético
 - Exclusión de alimentos procesados
 - Exclusión de bebidas y alimentos con agregado de fructosa

Barrera F, George J: The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis 2014;18:91–112.

- **Alcohol**
 - Mantener consumo estricto por debajo de niveles permitidos
 - Contraindicado en cirrosis

Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS: Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2014;34:129–135.

- **Café**
 - No limitaciones

Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ: Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. Liver Int 2014; 34:495–504.

- Tratamiento de enfermedades asociadas (DM2, DSL)

¿Son seguros los hipolipemiantes? ¿Tienen efecto en el NASH?

Estatina	Autor	Seguim (M)	Método	TA	Esteatosis	Inflamación	Fibrosis
ATV 10mg	Kimura Y, 2010	12	B/TC	Mejoría (p<0.001)	Mejoría (p<0.001)	Mejoría (p<0.05)	No cambio
PTV 2mg	Hyogo H, 2011	12	B/TC	Mejoría (p<0.01)	No cambio	No cambio	No cambio
SNV 40mg vs PL	Nelson A, 2009	12	B	No cambio	No cambio	No cambio	No cambio
RSV 2.5mg	Kargiotis K, 2014	24	B/TC	No cambio	No cambio	No cambio	No cambio

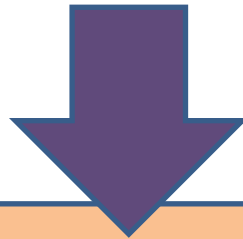
Seguras en NAFLD con transaminasas hasta 3 x LSN
No efecto en NAS, ni fibrosis

- Tratamiento específico de NASH

Tratamiento farmacológico “ideal”

- Reducir la inflamación hepática y el daño hepatocelular
 - Corregir la resistencia a la insulina subyacente
 - Disminuir la esteatosis
 - Tener efecto anti-fibrótico

Con el objetivo clínico de mejorar la calidad de vida, prevenir la morbimortalidad hepática y comorbilidades cardio-metabólicas asociadas.



No existe en la actualidad

- Tratamiento específico de NASH:

Metformina

- Recomendada como tratamiento inicial en DM2
- Reduce riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en pacientes con DM2 y obesidad o sobrepeso
- **Mejoría en la enzimas hepáticas, escaso beneficio en esteatosis e inflamación**
- Sin mejoría en EHNA ni fibrosis
- Reduciría riesgo de cirrosis y HCC

Metformina: no recomendada para el tratamiento específico de NASH

Potencial reducción del riesgo de cirrosis y HCC

- Tratamiento específico de NASH:

Vitamina E y pioglitazona (PIVENS)

La piedra fundacional

VE 800 mg/d, pioglitazona 30 mg/d o placebo

- N: 247, doble ciego, 96 semanas.
- OP: disminución del NAS ≥ 2 puntos y no aumento de la fibrosis
- **Mejoría NAS con VE comparado con placebo** (43% vs 19%; $p=0.001$).
- **Mejóro con pioglitazona, sin diferencia significativa** (34% vs 19%; $p=0.04$).
- **Ninguno redujo fibrosis ($p=0.24$ y $p=0.12$)**

PIVENS

Vitamina E y pioglitazona: reducen NAS, no mejoran fibrosis

Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2010; 362:1675-1685. . Klein EA, et al. JAMA 2011; 306:1549-1556.

Schurks M, et al. Brit Med J 2010; 341:c5702.

- Tratamiento específico de NASH:

Pioglitazona Post PIVENS

Mejoría NASH

Mejoría Fibrosis

**Beneficio cardiovascular en pacientes con y sin DM:
Disminuye riesgo de IAM y ACV**

- Tratamiento específico de NASH:

Vitamina E

- 2 meta-análisis sugirieron: Vit E altas dosis plazos prolongados podría estar asociada con un **aumento de la mortalidad general**.
- Meta-análisis más reciente: 57 estudios y 246.371 Ptes: **No mostró relación** Vit E y mortalidad general.

Pioglitazona

- **Aumento de peso**
(redistribución de la grasa, con disminución del tejido adiposo visceral y aumento del periférico) 2-4% del peso corporal después de 6-36 meses.
- **Osteopenia**, con aumento del riesgo de fracturas patológicas en mujeres.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva** (menos frecuente).
- **Cáncer de vejiga** (asociación poco clara)

- Tratamiento específico de NASH:

Agonistas GLP1: Liraglutide

- Utilizada en DM, por su efecto en hiperglucemia, protección cardiovascular y renal
- Reducción significativa de peso e IR
- **LEAN: LIRA 1.8 mg vs PL**
 - N: 52, doble ciego, 48 sem
 - **Mejoría NAS con LIRA (39% vs. 9% en PL), No empeora fibrosis**
- **LEADER:**
 - Reducción de riesgo de eventos cardiovasculares en DM

Liraglutide: Reducción de NAS, no fibrosis

Armstrong, M.J.; Gaunt, P.; Aithal, G.P.; Barton, D.; Hull, D.; Parker, R.; Hazlehurst, J.M.; Guo, K.; Abouda, G.; Aldersley, M.A.; et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016, 387, 679–690. [

Marso, S.P.; Daniels, G.H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J.F.; Nauck, M.A.; Nissen, S.E.; Pocock, S.; Poulter, N.R.; Ravn, L.S.; et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 311–322.

- Tratamiento específico de NASH:

Agonistas GLP1: Semaglutide

- Fase 2 doble ciego, n:320 pacientes (230: F2 o F3), seguimiento 72 semanas
- NASH confirmada por biopsia y fibrosis hepática en estadio F1, F2 o F3
- % medio pérdida de peso: 13% en grupo de 0,4 mg y 1% en el grupo placebo
- Resultados:
- **Resolución de la NASH sin empeoramiento de la fibrosis:** 40% en grupo de 0,1 mg, 36% en grupo de 0,2 mg, 59% en grupo de 0,4 mg y 17% en grupo placebo ($p < 0,001$ para semaglutida 0,4 mg vs placebo).

Semaglutide: Mejoría NASH, sin cambios en fibrosis

- Tratamiento específico de NASH:

Agonistas GLP2: Dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina o canagliflozina

- Fase 2 Metanálisis 12 ECA eficacia de dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina o canagliflozina en NALFD.
- Seguimiento 24 semanas, N:850 pacientes de mediana edad con sobrepeso u obesidad con NALFD
- **Resultados**
 - Mejora ALT, GGT
 - Mejora % de grasa por RMN

Esperando resultados de trabajos en curso

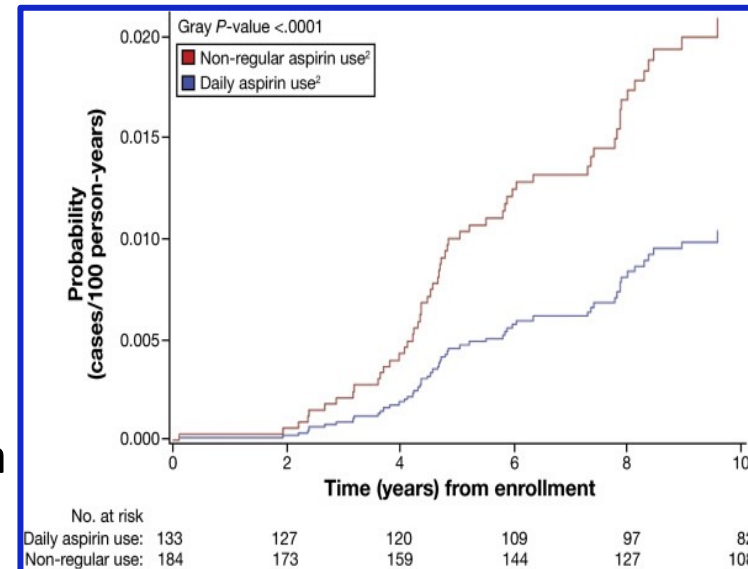
Agonistas GLP2:

- **Beneficios cardiorrenales relevantes en grandes ECA que incluyeron pacientes con y sin DM2**
 - **Estudios pequeños y sin biopsia**

- Tratamiento específico de NASH:

Aspirina

- Estudio observacional, seguimiento 7.4 años. NAFLD por biopsia
- n:361, Edad: 48/59, 45% presentaban diabetes. IMC promedio 34 kg/m² y 12% F3/F4.
- **Resultados: Aspirina**
- **Histología menos graves de NAFLD y NASH**
- **Menor riesgo de progresión a fibrosis avanzada con el tiempo**



GPIb α derivada de plaquetas puede desempeñar un papel en NASH, independientemente del vW, p-selectina y Mac-1

Estos mecanismos podrían ofrecer un objetivo potencial novedoso en NASH

- Tratamiento específico de NASH:

¿Qué dicen las guías?

Vitamina E - Pioglitazona

Vitamina E (800 UI/d) puede ser considerada para el tratamiento del NASH especialmente en estadios F2 y F3

No hay evidencias que avalen el uso de vitamina E en DM

Pioglitazona (30 a 45 mg/d) puede ser considerada para el tratamiento del NASH en pacientes con y sin DM, especialmente en aquellos con estadios F2 y F3

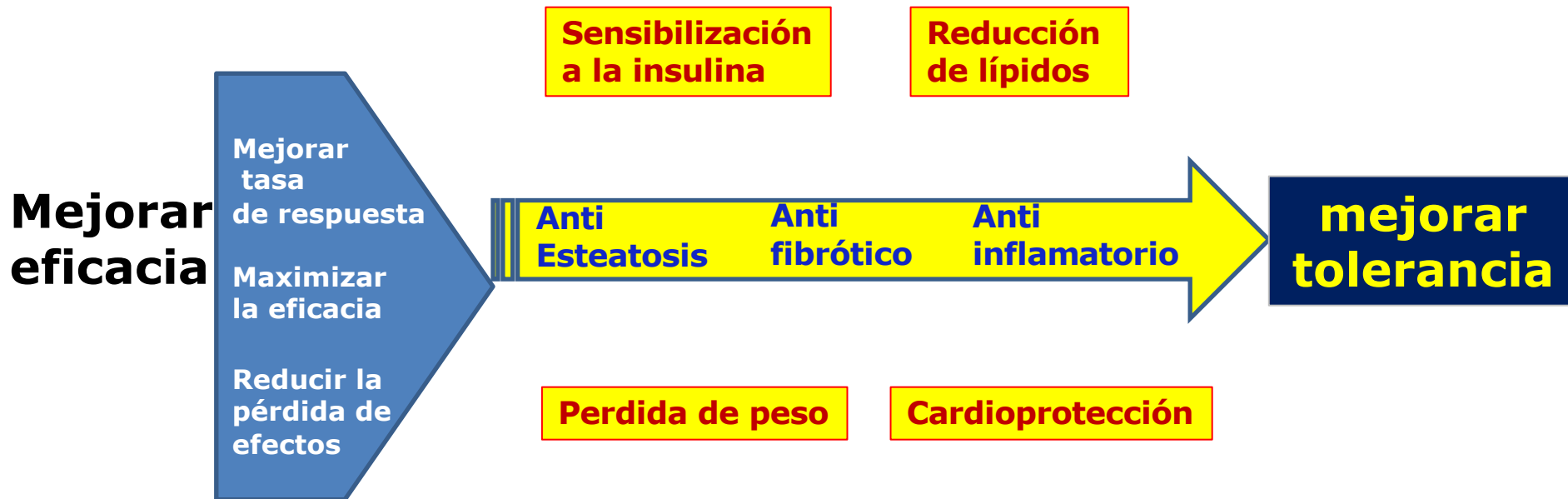
- Tratamiento específico de NASH:

Vitamina E - Pioglitazona

- Los potenciales beneficios y riesgos deben ser discutidos individualmente con los pacientes
- No deberían indicarse estos fármacos en pacientes sin confirmación de NASH por biopsia
- Se desconoce la eficacia y la seguridad de ambas drogas en el largo plazo

**Muchos de los éxitos terapéuticos de problemas difíciles,
se relacionaron al actuar en múltiples sitios.
HIV, TB, HCV...**

Terapia combinada NASH



Combinar fármacos con **diferentes mecanismos de acción**.
Dirigidos a la **esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis**.

Idealmente, estas combinaciones deberían ser **seguras**.

Efectos positivos más allá del hígado, como pérdida de peso,
protección cardiovascular,
sensibilización a la insulina y reducción de lípidos.

Terapia combinada

Monoterapia para el tratamiento de la NASH tienen **tasas de 30% al 50% respuesta** Vs **placebo o terapia de referencia**.

- **Las múltiples vías implicadas** en la patogénesis de la NASH.
- **Escasa respuesta** de las terapias con monoterapia.

Es razonable pensar combinación de diferentes terapias para tratar NASH.

Esperando resultados de ensayos.

La mayoría con drogas nuevas con poca experiencia a largo plazo.

- Reducción importante de peso
- Mejora IR y homeostasis de glucemia por cambios hormonales intestinales, en metabolismo de ácidos biliares y en microbiota
- Remisión o mejora DM2, dislipemia, HTA, hiperuricemia, apneas del sueño

BPGYR

Menor re-ganancia de peso y reaparición de comorbilidades.

**“Sería una opción válida” en obesidad mórbida y comorbilidades
(diabetes, HTA, apnea obstructiva durante el sueño)**



Se requieren estudios con mayor número de pacientes con biopsias pareadas y con seguimiento a largo plazo para conocer la eficacia y seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes con HGNA

- NAFLD con hepatopatía en estadio terminal y/o HCC
- Supervivencia global comparable a la de otras indicaciones, a pesar de una mortalidad cardiovascular superior.

Conocer el mejor timing para la derivación...

Derivaría a un lugar que:

- ✓ Baje de peso
- ✓ Prevenga la muerte cardiovascular
- ✓ Prevenga la muerte por cáncer
- ✓ Prevenga la muerte por causa hepática

NAFLD: ¿Cuándo derivar?



Ese lugar no existe

Mientras tanto.....

- ✓ Que conozca la enfermedad
- ✓ Que sepa excluir otras hepatopatías
- ✓ Que ayude a la decisión de a quién biopsiar
- ✓ Que ayude con el tratamiento de las comorbilidades
- ✓ Que participe en grupos interdisciplinarios

NAFLD: ¿Cuándo derivar?

En general ese médico se llama
HEPATOLOGO



Visión desde el hígado





- Es una enfermedad sistémica, por lo que su enfoque debe ser multidisciplinario

Hepatólogos

Cardiologos

Imágenes

Nutricionistas

**Manejo
Interdisciplinario**

Clínicos

Trabajador
social

Nefrologo

Grupos/talleres

- **Enfermedad hepática crónica más frecuente**
- **Será la principal indicación de trasplante hepático**
- **Dos entidades bien diferenciadas: esteatosis simple y esteatohepatitis, con riesgo de evolucionar a la cirrosis y todas sus complicaciones (¡HCC!)**
- **No es una enfermedad benigna**
- **Es un diagnóstico de exclusión**

- La biopsia hepática es el gold standard y la única forma de diferenciar esteatosis simple de NASH
- Tratamiento más importante: abordaje global del estilo de vida: plan alimentario hipocalórico y saludable y actividad física
- Buscar y tratar agresivamente las condiciones asociadas: dislipemia, DM2, ECV
- Tratamiento farmacológico: reservado para los pacientes con NASH y fibrosis

Los progresos de la medicina y de la bioingeniería
podrán considerarse verdaderos logros para la
humanidad cuando todas las personas tengan acceso a
sus beneficios y dejen de ser un privilegio para las
minorías.

(René Gerónimo Favaloro)



Gracias por su atención!!