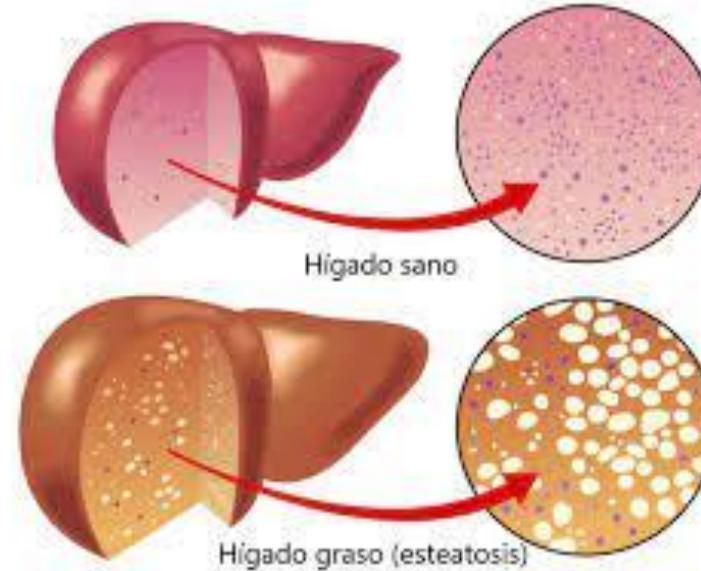




MAFLD. Nuevo enfoque basado en la evidencia

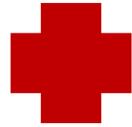


Dr. José Antonio Camacho Assef. Especialista 2do Grado en Gastroenterología
Dra. Yelec Estrada Guerra. Especialista 2do Grado en Gastroenterología
Dra. Dailen Quintana Abril. Residente de 2 año en Gastroenterología

Objetivos

- Demostrar que la nueva nomenclatura de MAFLD no es un mero cambio de definición.
- Fundamentar por qué MAFLD es una enfermedad multisistémica.
- Reconocer los fenotipos de la enfermedad.
- Analizar las recomendaciones terapéuticas más recientes para los pacientes con MAFLD.

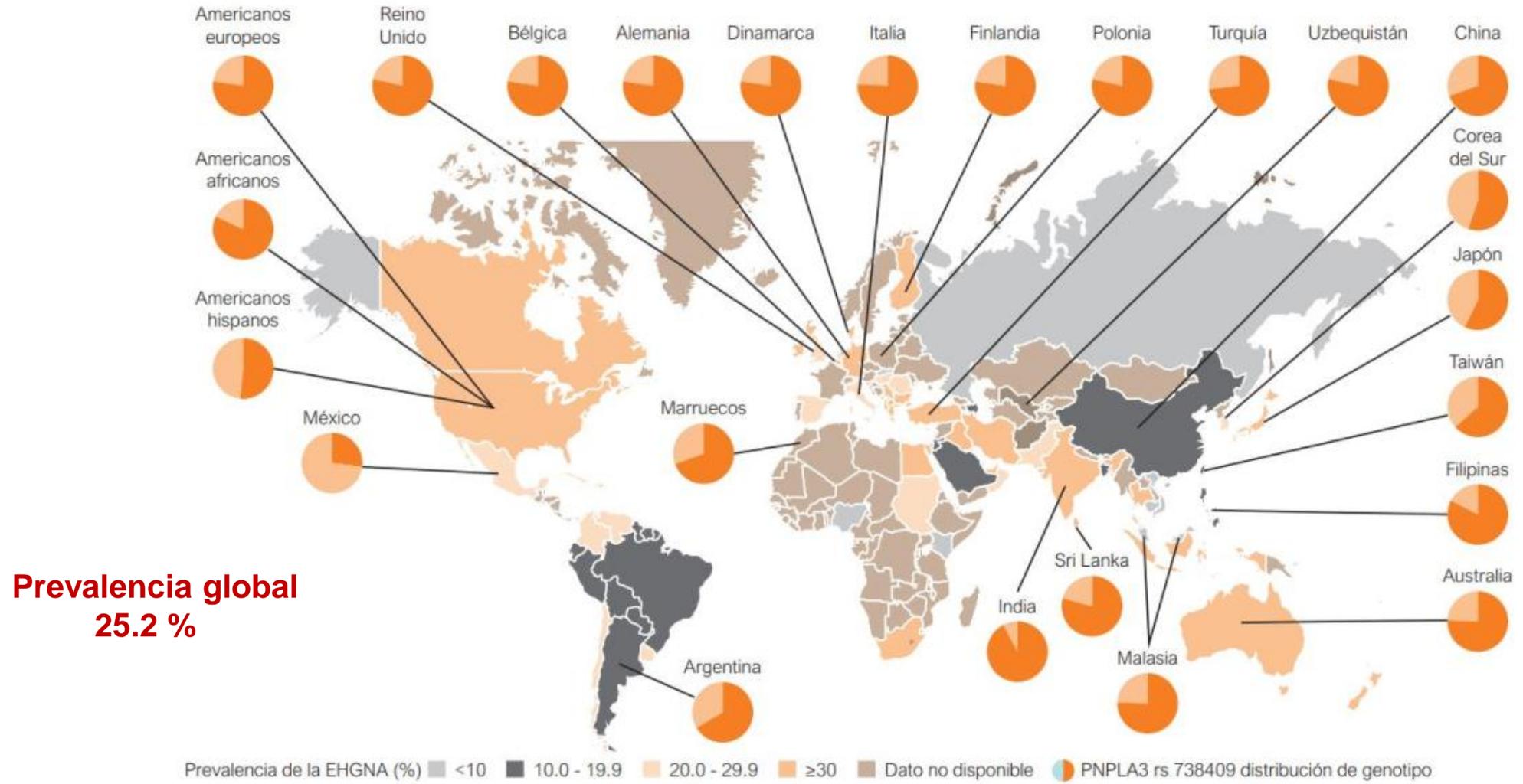
Epidemia del siglo XXI



= MAFLD

MAFLD es una enfermedad multisistémica, dinámica, con fenotipo variable, asociada a desórdenes metabólicos como obesidad, DMT2, dislipemia, estilo de vida sedentario y dieta «occidental»

Prevalencia global de MAFLD



Lazarus J, et al. EHGNA: un estudio integral 2021. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Fundación Gaspar Casal.

Epidemiología

- Incidencia y prevalencia en aumento.
 - ✓ Causa mundial más frecuente de enf. Hepática crónica.
 - ✓ Afecta a $\frac{1}{4}$ de la población.
- Segunda causa más frecuente de trasplante hepático en EEUU.
- Gran impacto en Sistema Sanitario:
 - ✓ 35.000.000.000 € en Europa.

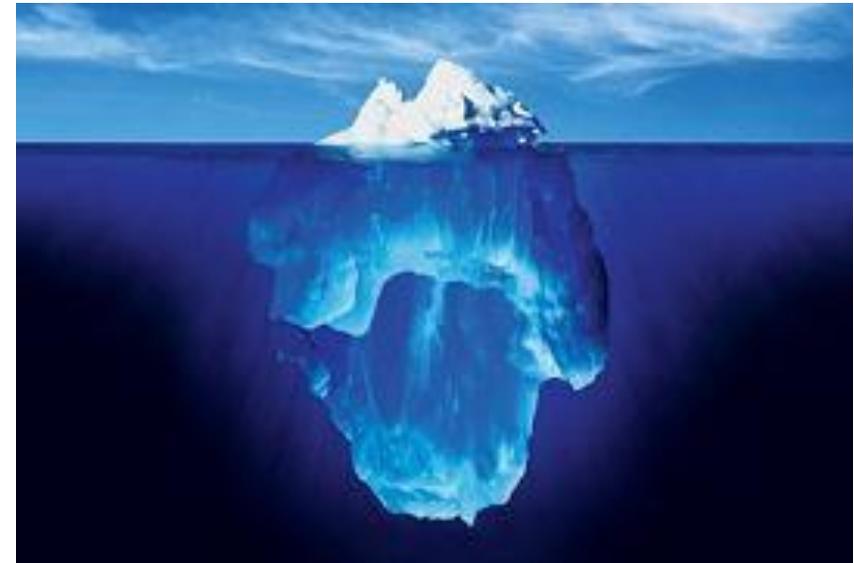
MAFLD: Un problema de salud en Cuba

Anuario estadístico de salud 2021
Mortalidad ambos sexos 2019-2020

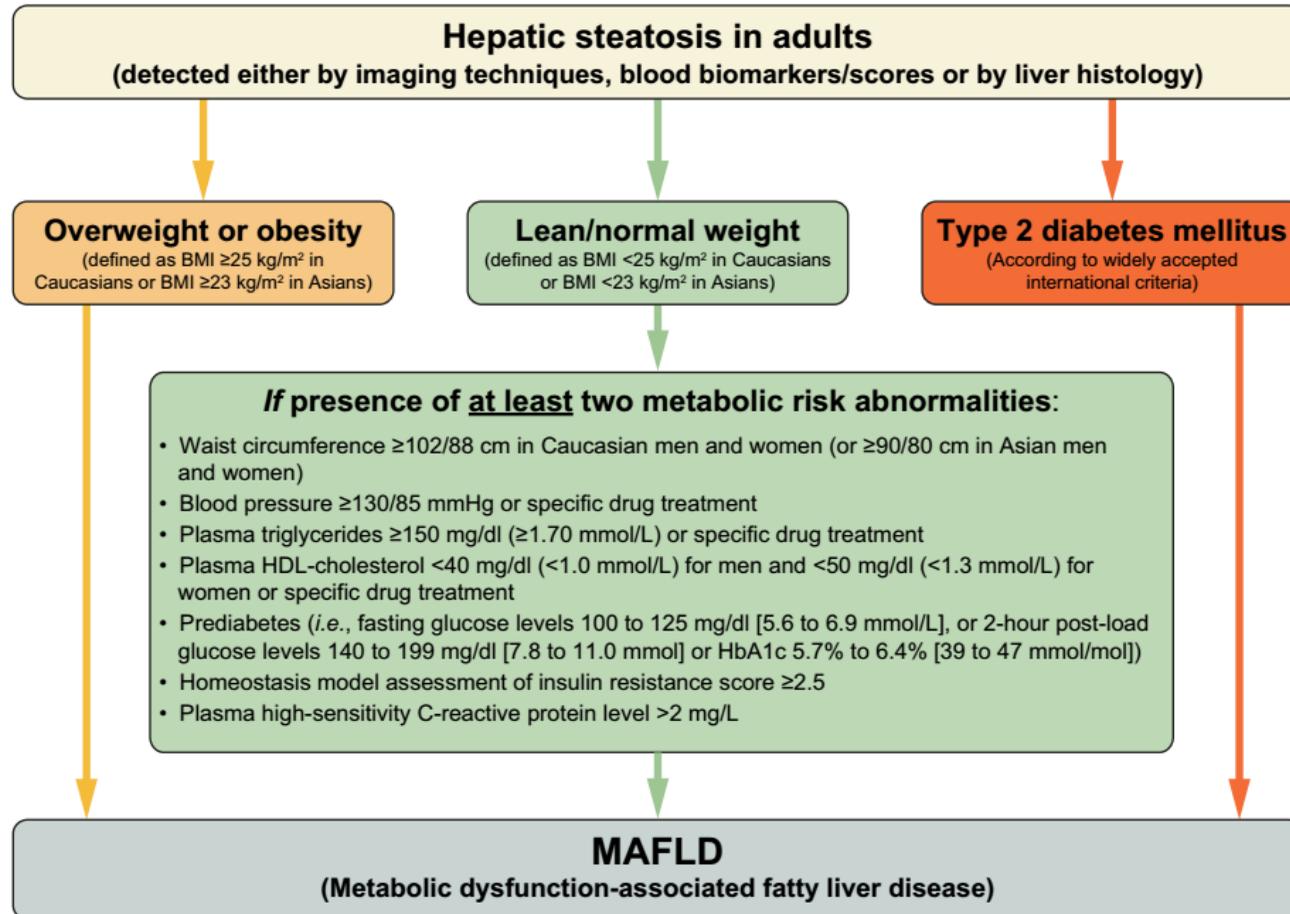
- Enfermedades CV** **1era causa**
- Neoplasias malignas** **2da causa**
- Cirrosis hepática** **11na causa**



MAFLD en Cuba ?



La nueva nomenclatura

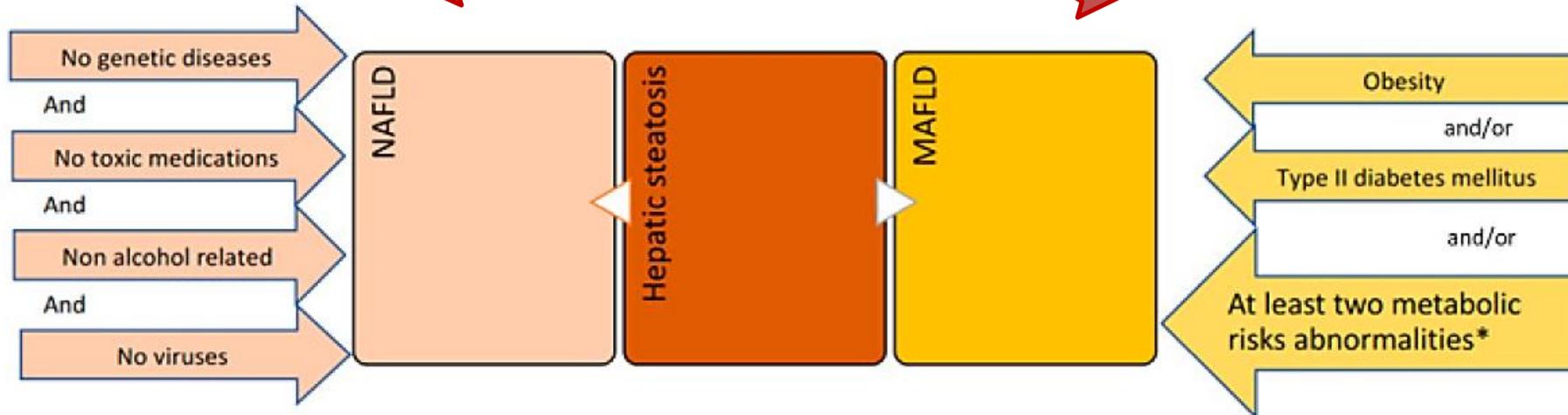


- ❑ En la nueva definición se pasa de un diagnóstico histológico y de exclusión, a un diagnóstico clínico.
- ❑ MAFLD da más relevancia a la condición subyacente de disfunción metabólica y las condiciones asociadas a la misma.
- ❑ La nueva definición incluye otras causas de daño hepático crónico.
- ❑ La inclusión de otras causas de daño hepático aumenta el riesgo de presentar una fibrosis significativa y por lo tanto facilita el reconocimiento de los pacientes con riesgo de presentar enfermedad hepática progresiva (fibrosis avanzad).

Por qué la propuesta de un cambio de nomenclatura

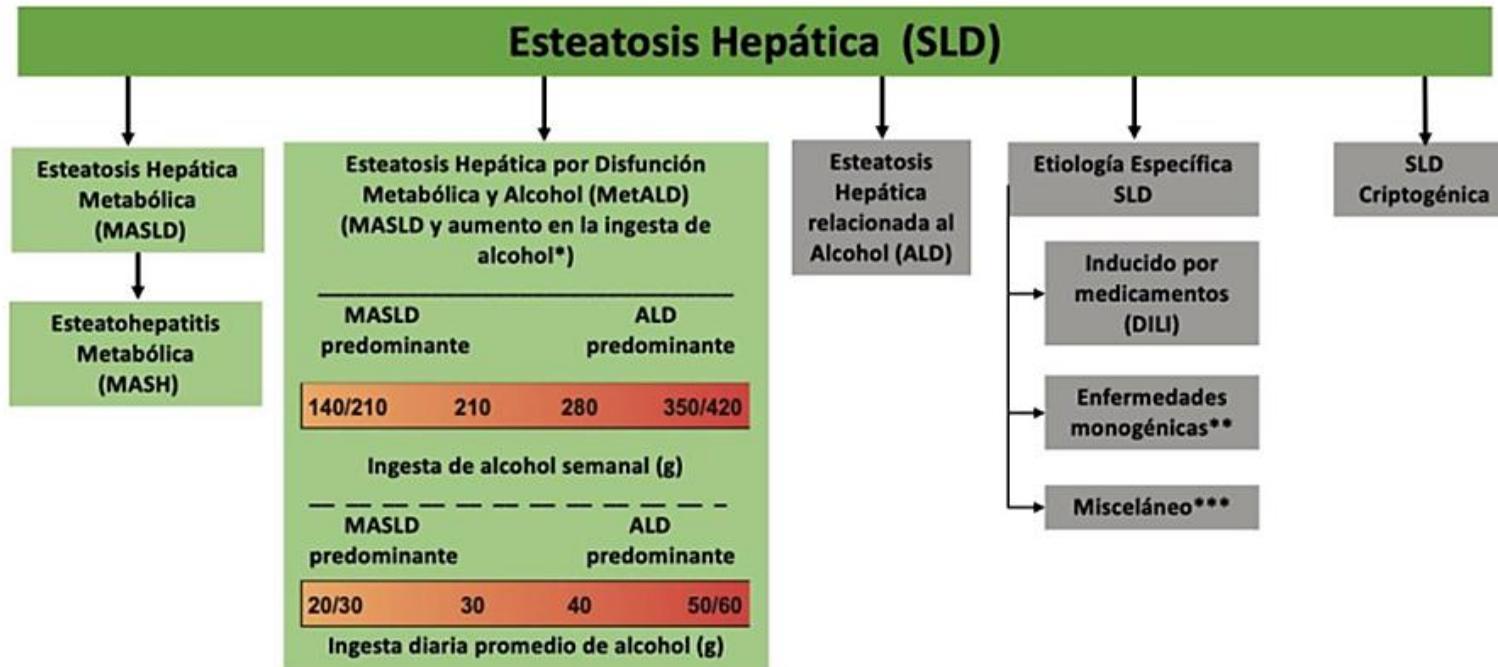
NAFLD es un diagnóstico histológico y de exclusión. Características histológicas similares a los cambios producidos por el alcohol, en pacientes sin consumo significativo.

MAFLD es un diagnóstico clínico y de inclusión. Características histológicas similares a los cambios producidos por el alcohol, en pacientes que tienen factores de riesgo metabólicos



El término NAFLD no se correlaciona adecuadamente con la disfunción metabólica y los riesgos cardiovasculares, razón por la cual los pacientes no entienden la «gravedad» de la enfermedad que padecen.

Etiología asociada a MAFLD



*Ingesta semanal 140-350g mujeres, 210-420g hombres (promedio diario 20-50g mujer, 30-60g hombre)

**ej. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo

*** ej. Virus de Hepatitis C, malnutrición, enfermedad celiaca

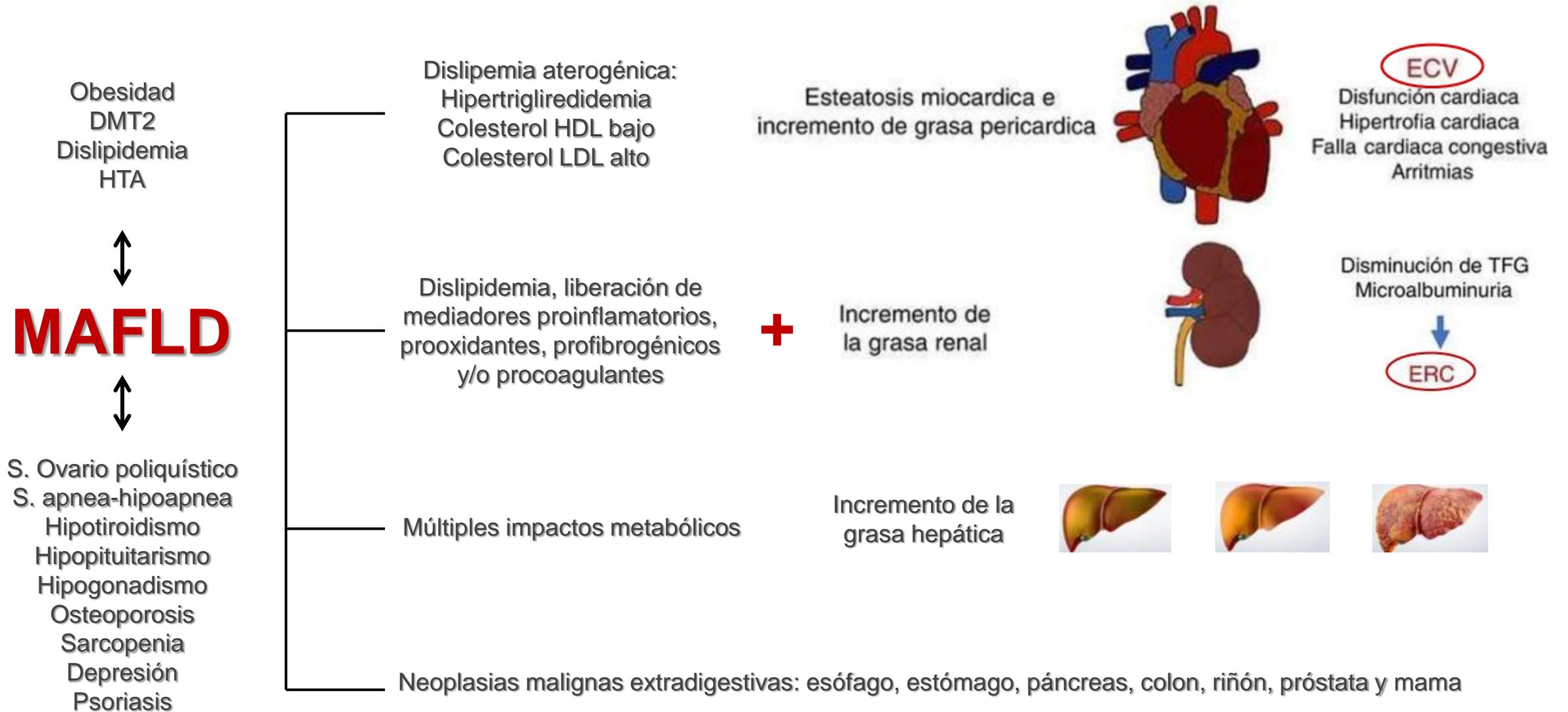
La nueva definición incluye la presencia de otras causas de daño hepático, las cuales aumentan el riesgo de presentar una fibrosis significativa y por lo tanto una enfermedad hepática avanzada.

“Nuevo paradigma”.

Por último, resulta atractivo significar, un ***cambio en el paradigma de la EHGNA***, propuesto en el Consenso Mexicano de Enfermedad por Hígado Graso no Alcohólico del 2019.

... La primera opinión aceptada sostenía que la EHGNA era simplemente «la manifestación hepática del Síndrome Metabólico (SM)». Actualmente la evidencia respalda que la EHGNA puede aparecer como parte de una serie de eventos biológicos, culminando en el desarrollo de SM o sus características clínicas, particularmente DM2. Este nuevo paradigma es clínicamente relevante e implica que la EHGNA puede ser un determinante patogénico del SM, y también que el tratamiento de la EHGNA será una vía importante para prevenir el desarrollo del SM y sus complicaciones cardiometabólicas asociadas.

Es MAFLD una enfermedad multisistémica?



- ❑ Fuerte asociación con obesidad, DM2, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y ECV.
- ❑ Riesgo relativo de 1,6 a 2,6 veces mayor de desarrollar primera, segunda y tercera comorbilidades metabólicas (Ejm: T2D, hipertensión o dislipidemia).
- ❑ Menor esperanza de vida que sus homólogos sanos (79 Vs 83 años en hombres; 82 Vs 86 años en mujeres)
- ❑ Mayor riesgo de desarrollar uno o más comorbilidades metabólicas después de los 50 años (76% Vs 55% en hombres; 75% vs 53% en mujeres).

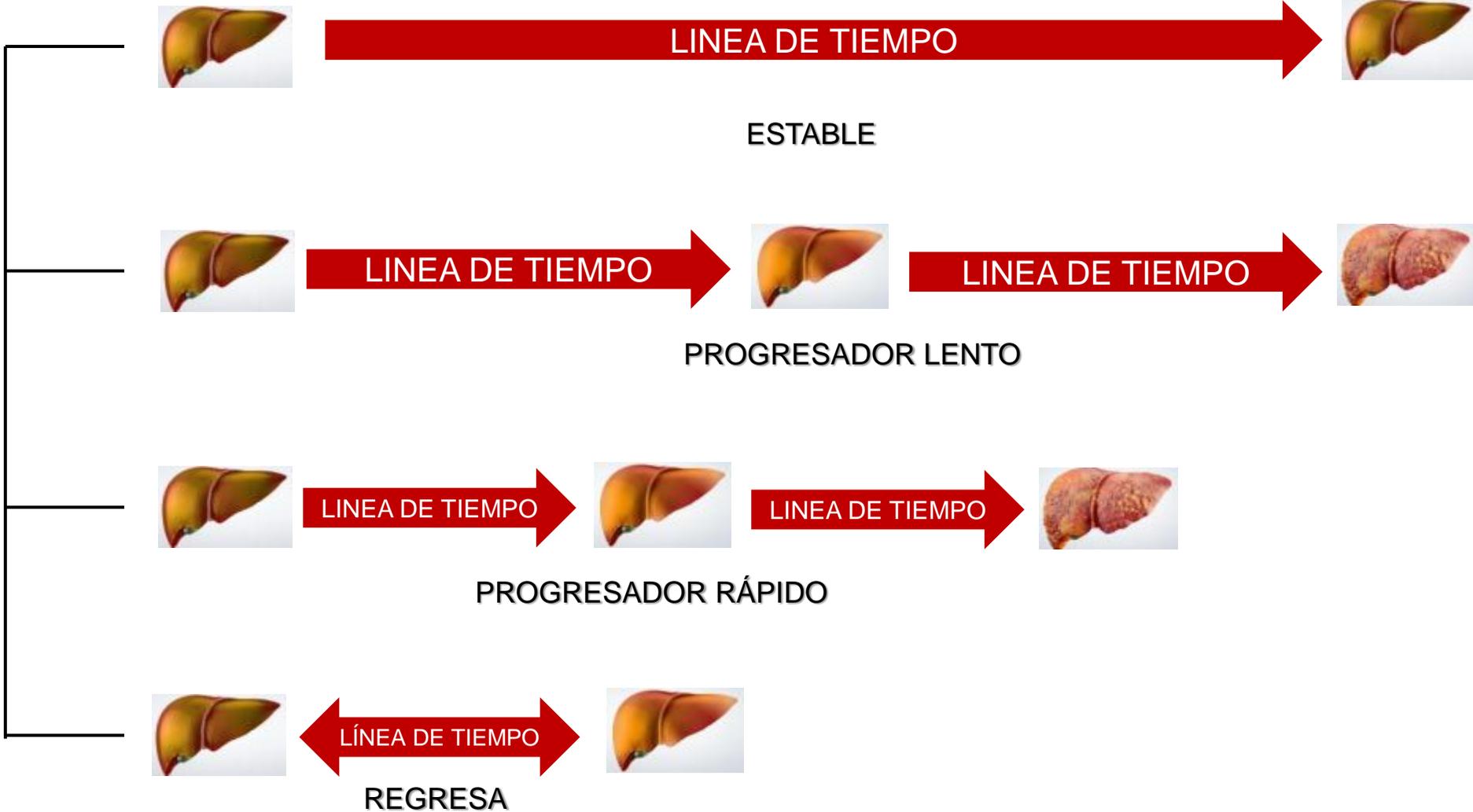
Riesgo cardiovascular

Los pacientes con EHNA tienen el doble de riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares en relación con la población general, por lo que deben de ser evaluados por la especialidad de Cardiología. Las principales causas del aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con EHNA son la enfermedad coronaria, la disfunción e hipertrofia miocárdicas, la esclerosis valvular aórtica y las arritmias cardiacas.

Los pacientes con EHGNA presentan alteraciones en el remodelamiento cardiaco, manifestado por un incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo, el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole y el índice de volumen auricular izquierdo. Tanto la presencia de esteatosis como de fibrosis en pacientes con EHGNA se han correlacionado con disfunción diastólica y deterioro de la captación de glucosa por el miocardio. **Las alteraciones morfológicas y funcionales cardiacas son más importantes a mayor severidad de la fibrosis hepática.** La presencia de fibrosis avanzada es el predictor más importante relacionado con un incremento en la mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

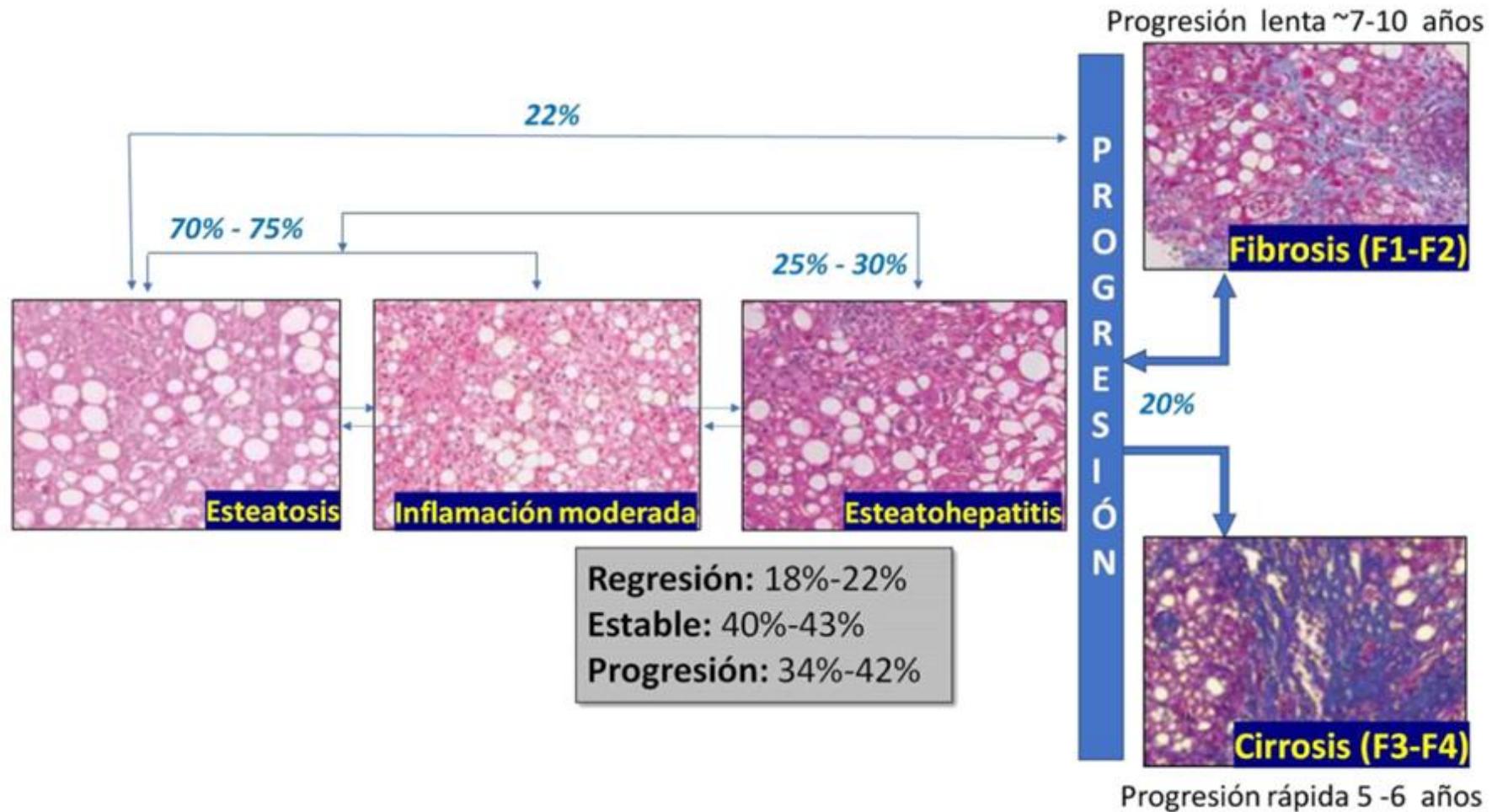
MAFLD. Fenotipos

MAFLD



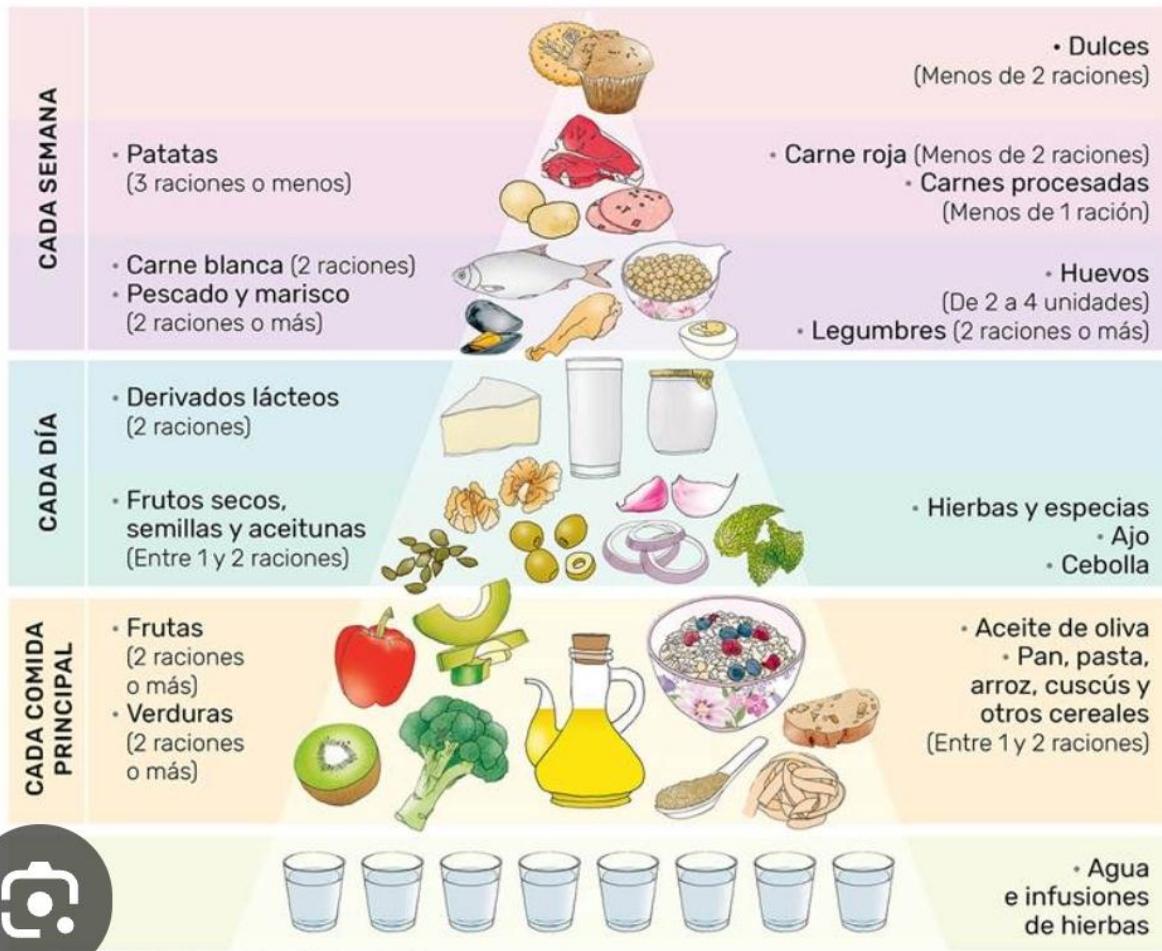
M. Romero-Gómez y J. Ampuero. Propuesta de nueva denominación: esteatosis hepática metabólica (EHmet). REV ESP ENFERM DIG 2021;113(3):161-163
Figura elaborada por el autor

MAFLD. Historia natural



Fuente: Armando R. Guerra-Ruiz et al. Valoración bioquímica en MAFLD. Adv Lab Med 2021; 2(2): 209-219

PIRÁMIDE DE LA Dieta Mediterránea actual



* Según datos de la Fundación Dieta Mediterránea

CLARA.es



Tabla 4. Terapia farmacológica en y EHNA con mecanismo de acción y blanco terapéutico.

Tratamientos establecidos		
Fármaco	Diana terapéutica	Mecanismo de acción
Pioglitazona	Ligando de transcripción nuclear del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- γ)	Activa el PPAR- γ produciendo un aumento de sensibilidad a insulina de células hepáticas, tejido adiposo y músculo esquelético promoviendo el depósito de ácidos grasos libres; además incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la beta-oxidación de ácidos grasos libres hepáticos. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de RI
Vitamina E (RRR-a tocoferol)	Antioxidante	La vitamina E secuestra los radicales libres reduciéndolos a metabolitos menos activos. Forma parte de un conjunto de factores del sistema de defensa antioxidante celular, sistema que incluye enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la catalasa y otros factores no enzimáticos como el ácido úrico o el glutatión
Liraglutida	Análogo del péptido-1 similar a glucagon (GLP-1)	Análogo del GLP-1 que se une al receptor GLP-1, activándolo y potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células β -pancreáticas
Tratamientos emergentes		
Ácido obeticólico	Agonista del receptor farnesoide X (RFX)	Estimula el RFX en ileon distal con la consecuente secreción de factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF-19) al sistema porta, que lo lleva hasta el hígado, en donde disminuye la producción de ácidos biliares, estimula la β -oxidación, disminuye la lipogénesis y la gluconeogénesis
Elfabrinor	Agonista PPAR	Agonista PPAR dual (delta y alfa) que estimula la β -oxidación muscular y hepática además de que a nivel hepático disminuye la gluconeogénesis y la producción de triglicéridos, tiene efecto antiinflamatorio, promoviendo un perfil metabólico favorable
Estatinas	Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)	Disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol, logran una disminución significativa del colesterol LDL, aumento discreto del colesterol HDL y en el caso de algunas estatinas, descenso de los triglicéridos, puede ser utilizada en estadios finales de fibrosis (cirrosis compensada), debe de ser suspendida en cirrosis descompensada



AASLD 2023 Practice Guidelines on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

By: Nidah S. Khakoo, M.D.

NAFLD is a spectrum of disease, defined as a population in which $\geq 5\%$ of **hepatocytes** display macrovascular steatosis, in the absence of alternative causes in individuals who drink little/no alcohol.

- Includes *nonalcoholic fatty*, *nonalcoholic steatohepatitis* (inflammation and cellular injury with or without fibrosis) and *cirrhosis* (characterized by bands of fibrous septa and cirrhotic nodules).
- Prevalence in adults is approximately **25-30%**, but often remains undiagnosed.
- Rates of fibrosis progression and decompensation vary depending on **baseline disease severity, genetic, environmental, and comorbid diseases.**

Guidance Statements (GS) 1 - 7: Comorbid Conditions and Alcohol Consumption

Comorbid conditions: Type II Diabetes Mellitus (DM2), hypertension (HTN), dyslipidemia (HLD), cardiovascular disease (CVD)

- **CVD** → statins recommended, including in compensated cirrhosis (careful monitoring in decompensated cirrhosis)
- **HLD** → lifestyle changes + omega-3 fatty acids, icosapent ethyl, or fibrates recommended.
- **DM2** → screen and monitor for advanced fibrosis
- All patients with clinically significant fibrosis ($\geq F2$) → complete alcohol abstinence.

GS 8: No need to routinely measure testosterone levels in NAFLD patients.

- ↑ rates of NAFLD in hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency, and polycystic ovarian syndrome.
- ↑ rates of NAFLD in androgen deficiency; however, **no evidence** to measure testosterone levels.

GSs 9 – 12 : Screening for Advanced Fibrosis

- **Avoid** general population-based screening.
- All patients with NAFLD + obesity or other metabolic factors → **primary risk assessment with FIB-4**
 - Repeat @ 1-2 year intervals
- All high risk individuals → **screen for advanced fibrosis**
 - High risk: DM2, obesity, family history of cirrhosis

GS 13: Patients with NASH cirrhosis are at the highest risk for liver-related decompensation and require routine surveillance.

GS 14: If advanced NASH with a discordant NIT → referral to specialist for management and evaluation.

GSs 15 – 16: If advanced NASH fibrosis:

- Aminotransferase levels may be normal in advanced stages, so **not a reliable marker**
- 1st degree relatives should be counseled re: ↑ risk and offered screening for NAFLD

GSs 17 – 18: Ultrasound (US) is **not** recommended to diagnose NAFLD.

- US lacks sensitivity & only provides subjective quantification of steatosis.
- CAP with VCTE → **superior point-of-care technique to quantify steatosis**

GS 19: If FIB-4 ≥ 1.3 , alternative NITs should be used to exclude advanced fibrosis.*

**In age >65, FIB-4 ≥ 2 .*

- Alternative methods = VCTE (e.g., Fibroscan), MRE, ELF.
 - Can help predict an ↑ risk of hepatic decompensation & mortality.

CAP = controlled attenuation parameter
ELF = enhanced liver fibrosis
FAST = FibroScan-AST
FIB-4 = Fibrosis-4 Index

MRE = magnetic resonance elastography
NIT = non-invasive testing
VCTE = vibration-controlled elastography

GS 20 - 21: Patients with NAFLD who are overweight/obese should 1) be on a diet that leads to calorie deficit and 2) ↑ exercise as much as possible.

- Weight loss improves steatosis, NASH, and fibrosis in a **dose-dependent manner**.
- 3 cups of coffee daily = less advanced liver disease.

GS 22: Bariatric surgery should be considered an option for all patients that meet criteria in patients w/o cirrhosis.*

- Resolves NAFLD in majority of patients and ↓ mortality from CVD and malignancy.
- *In patients with decompensated cirrhosis, bariatric surgery = **absolute contraindication**.

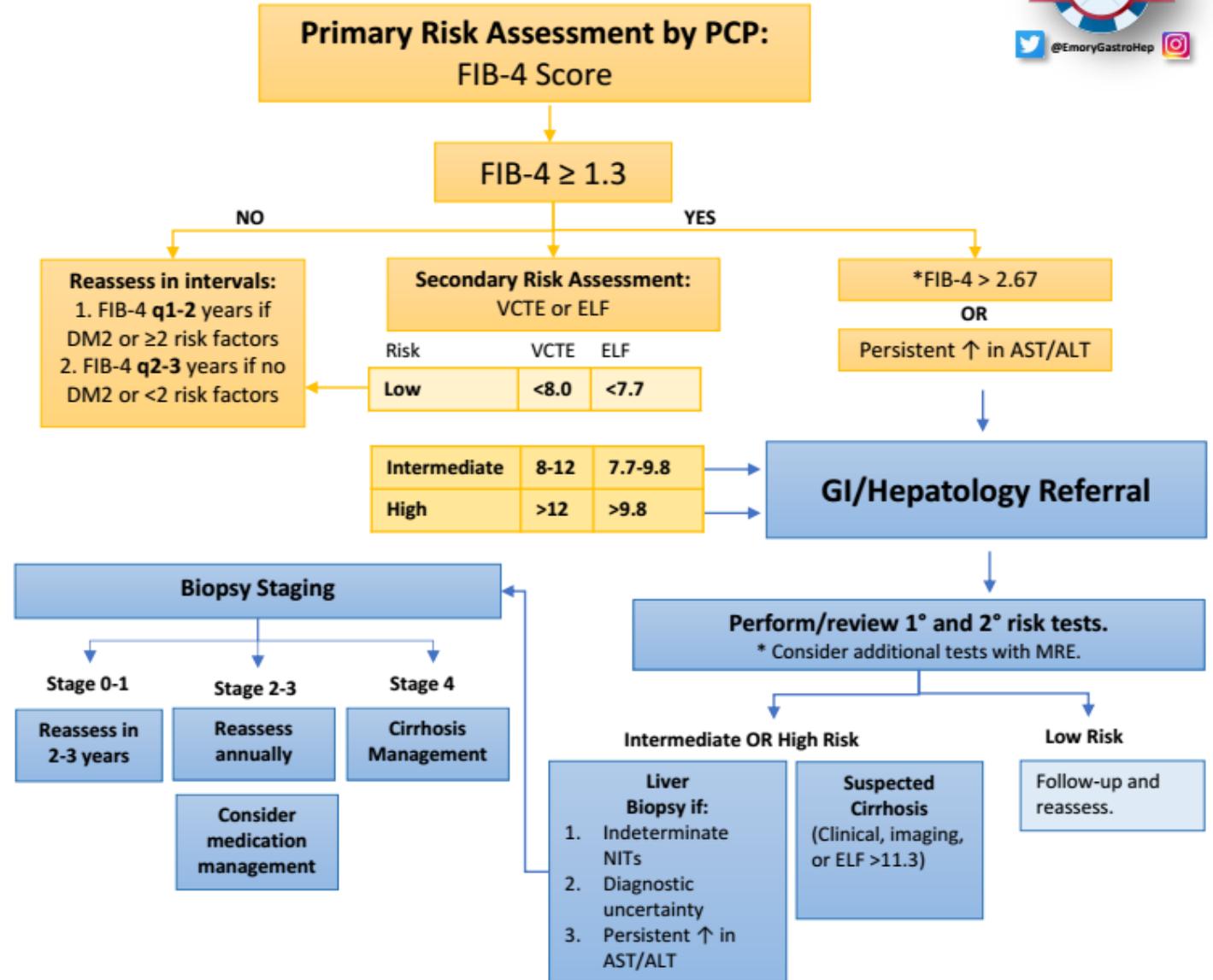
GSs 23 – 28: In those with NASH + DM2, consider Semaglutide and Pioglitazone. If w/o DM2, consider Vitamin E.**
** in the context of no cirrhosis

- These may improve NASH, but **do not have** an antifibrotic effect.
- Metformin, UDCA, DPP-4, statins, and silymarin **do not have** histological benefit and **should not be used**.

GS 29: ALT improvement or reduction in fat by imaging techniques can be used as a histological marker of improvement.

- ALT **normalization can predict NASH resolution**.
- Histological improvement can also be tracked by NITs (i.e., FIB-4, FAST, ELF, VCTE).

Management Algorithm for NAFLD

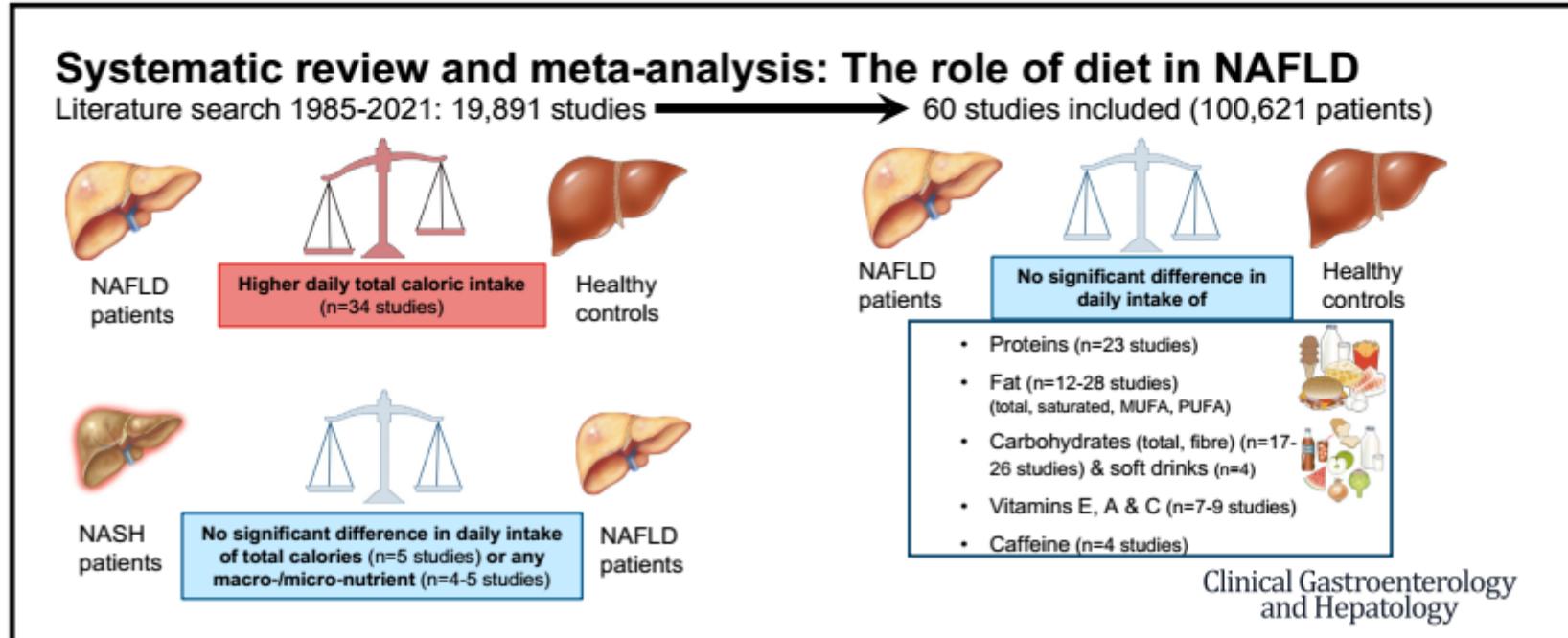


Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease



Elena Tsompanaki,^{*,a} Kessarinn Thanapirom,^{*,‡,a} Margarita Papatheodoridi,^{*} Pathik Parikh,^{*} Yasmin Chotai de Lima,^{*} and Emmanuel A. Tsochatzis^{*}

^{*}UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; and the [‡]Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Liver Fibrosis and Cirrhosis Research Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand



Conclusiones

- ❑ El término MAFLD propuesto por un panel de expertos en 2020 supera los problemas de la terminología anterior.
- ❑ MAFLD es un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis y guarda una estrecha relación bidireccional con el SM
- ❑ Es una condición multisistémica compleja, dinámica y progresiva, que compromete órganos extrahepáticos y se ve afectada por factores ambientales interrelacionados, asociados a una predisposición genética.
- ❑ La historia natural de MAFL no está exclusivamente relacionada con la morbilidad hepática. Tiene un riesgo incrementado de desarrollar comorbilidades metabólicas que aumenta con la edad.