



ESTEATOSIS HEPÁTICA METABOLICA

DRA SUSANA GARCIA ESCUDERO

ADJUNTO MEDICINA INTERNA

CAULE

CONCEPTO

Esteatosis hepática metabólica (MASLD): amplio espectro : esteatosis simple >>> esteatohepatitis >>>> fibrosis>>>> cirrosis

- Hepatopatía crónica más frecuente
- Insuficiencia hepática y TOH en Europa en los próximos años
- Enfermedad multisistémica = principal causa de morbimortalidad es ECV
- Gran desafío para salud pública mundial

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (non-alcoholic fatty liver disease —NAFLD—) = esteatosis en más del 5% de los hepatocitos + factores de riesgo metabólico (obesidad y diabetes tipo 2) y en ausencia de consumo excesivo de alcohol y otras causas de hepatopatía.

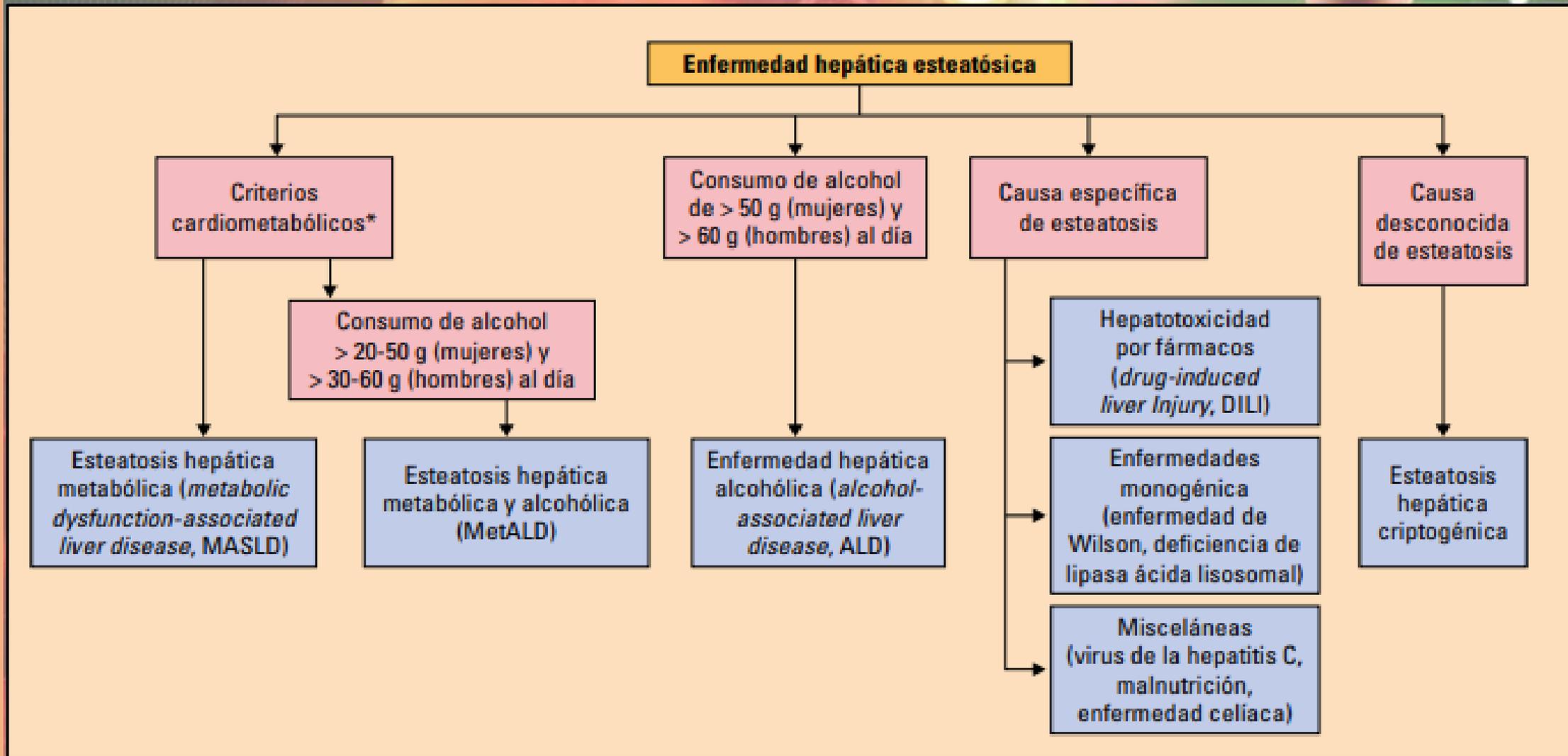
- Diagnóstico por exclusión
- Trivialización- falta de reflejo de situación metabólica

Declaración de consenso sobre **nueva nomenclatura:** Proceso Delphi:

1. FLD (fatty liver disease) >>>>>>> SLD (steatotic liver disease)
2. La NAFLD >>> metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), modificándose además sus criterios diagnósticos para incluir la presencia de al menos uno de los cinco factores de riesgo cardiometabólico
3. El nuevo término MetALD (esteatosis hepática metabólica y alcohólica) se seleccionó para incluir pacientes con MASLD que consumen más de 140-350 g de alcohol por semana si se trata de mujeres, y más de 210 a 420 g de alcohol por semana si se trata de hombres

CONCEPTO

SUBCLASIFICACIÓN



Presencia de al menos uno de los siguientes

- IMC ≥ 25 kg/m² o perímetro abdominal > 94 cm (hombres)/ > 80 cm (mujeres)
- Glucosa sérica en ayunas ≥ 100 mg/dl o glucosa tras carga de 2 h > 140 mg/dl o HbA1c $\geq 5,7\%$ o diabetes mellitus tipo 2 o tratamiento para la diabetes
- Presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl o tratamiento antilipemiente
- Colesterol HDL ≤ 40 mg/d (hombres)/ ≤ 50 (mujeres)

MASLD INTRODUCCIÓN

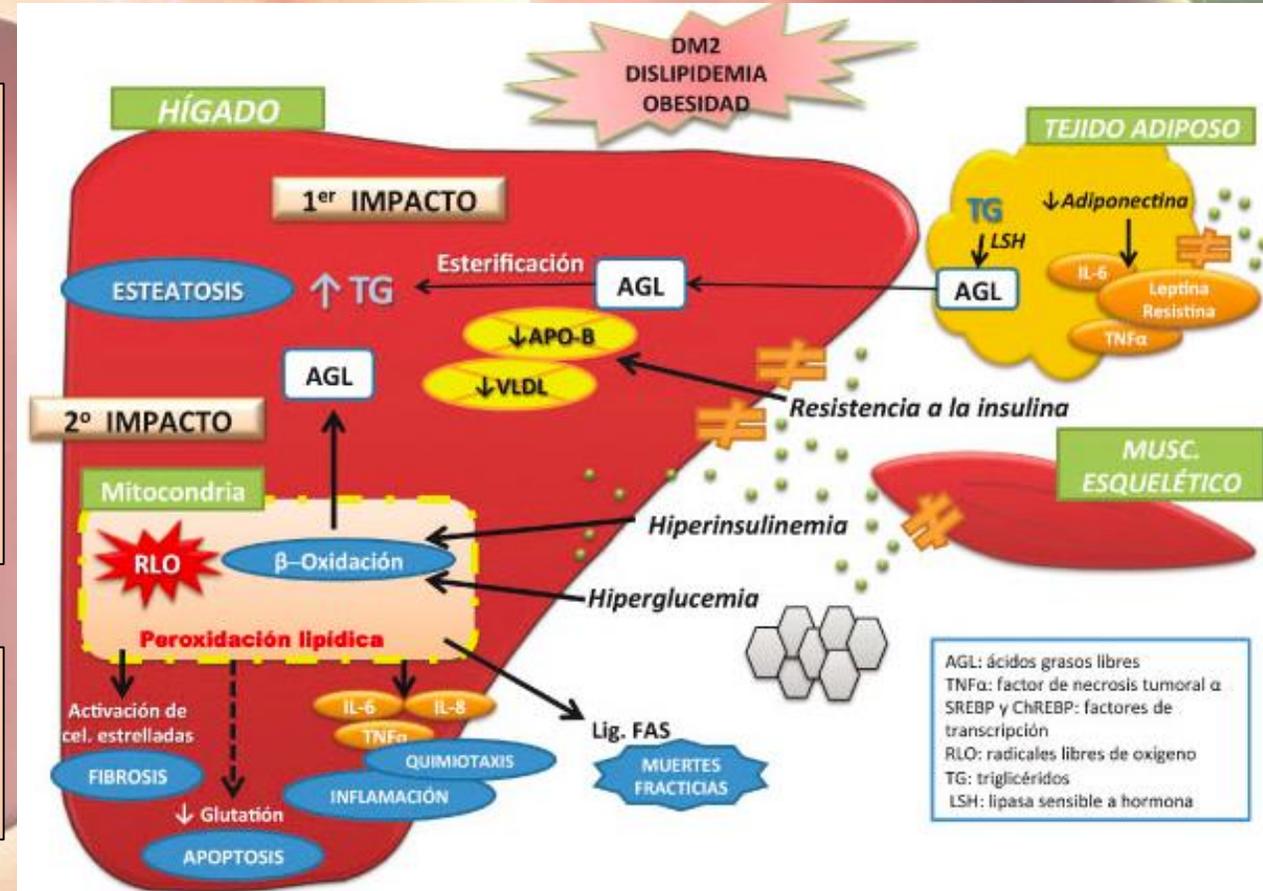
- Hepatopatía crónica más frecuente
- Prevalencia = 25% edad adulta y 13% niños y adolescentes
- 70% en DM tipo 2
- 90% en obesidad mórbida

- La casusa de mortalidad relacionada con el hígado que aumenta más rápidamente en todo el mundo
- Causa importante de enfermedad hepática terminal, cáncer de hígado y trasplante
- Medidor de enfermedad sistémica: complicaciones CV, metabólicas, renales y neoplasias extrahepáticas.
- Mortalidad mayor a largo plazo
- Factor de riesgo independiente para ECV
- **IMPORTANTE LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA**

MASLD ETIOPATOGENIA

- Disfunción de **múltiples rutas moleculares** que regulan la entrada, síntesis, oxidación y excreción de lípidos de los hepatocitos.
- **Múltiples factores** implicados en el inicio y progresión de la MASLD
- No es posible **diferenciar** entre eventos que desencadenan o agravan la enfermedad y cuales son consecuencia de ella

- Alteración de **señalización insulina** en tejido adiposos e hígado parece ser evento temprano

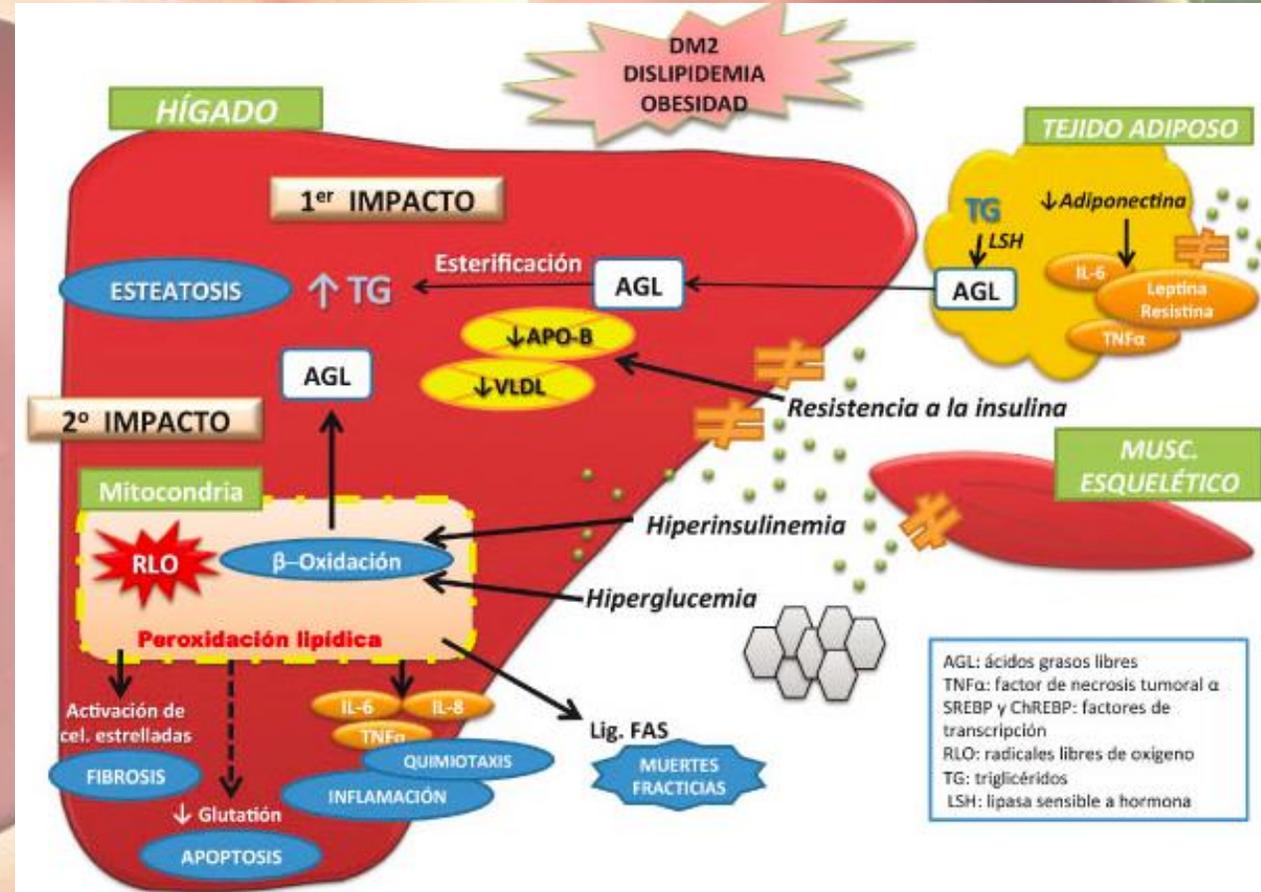


MASLD ETIOPATOGENIA

ESTEATOSIS: absorción de AGL y TG de la circulación y la lipogénesis de novo son > tasa de β oxidación y exportación de AGL = obesidad = excede la capacidad de almacenamiento del tejido graso y libera AGL al hígado.

Expansión de tejido adiposo >>> grasa visceral = aumenta estrés oxidativo y libera TNF alfa e IL-6 = estado proinflamatorio crónico

- Resistencia a la insulina: fracaso en supresión de lipólisis y aumento de influjo AGL al hígado
- Exceso HC que se convierten en AGL y TG.
- Desregulación de producción de adipocinas >> disminuye adiponectina (hormona antiinflamatoria sensibilizadora de insulina) >>> aumento de leptina = efecto inflamatorio y fibrogénico (Receptores de células estrelladas hepáticas y células Kupffer)



MASLD ETIOPATOGENIA

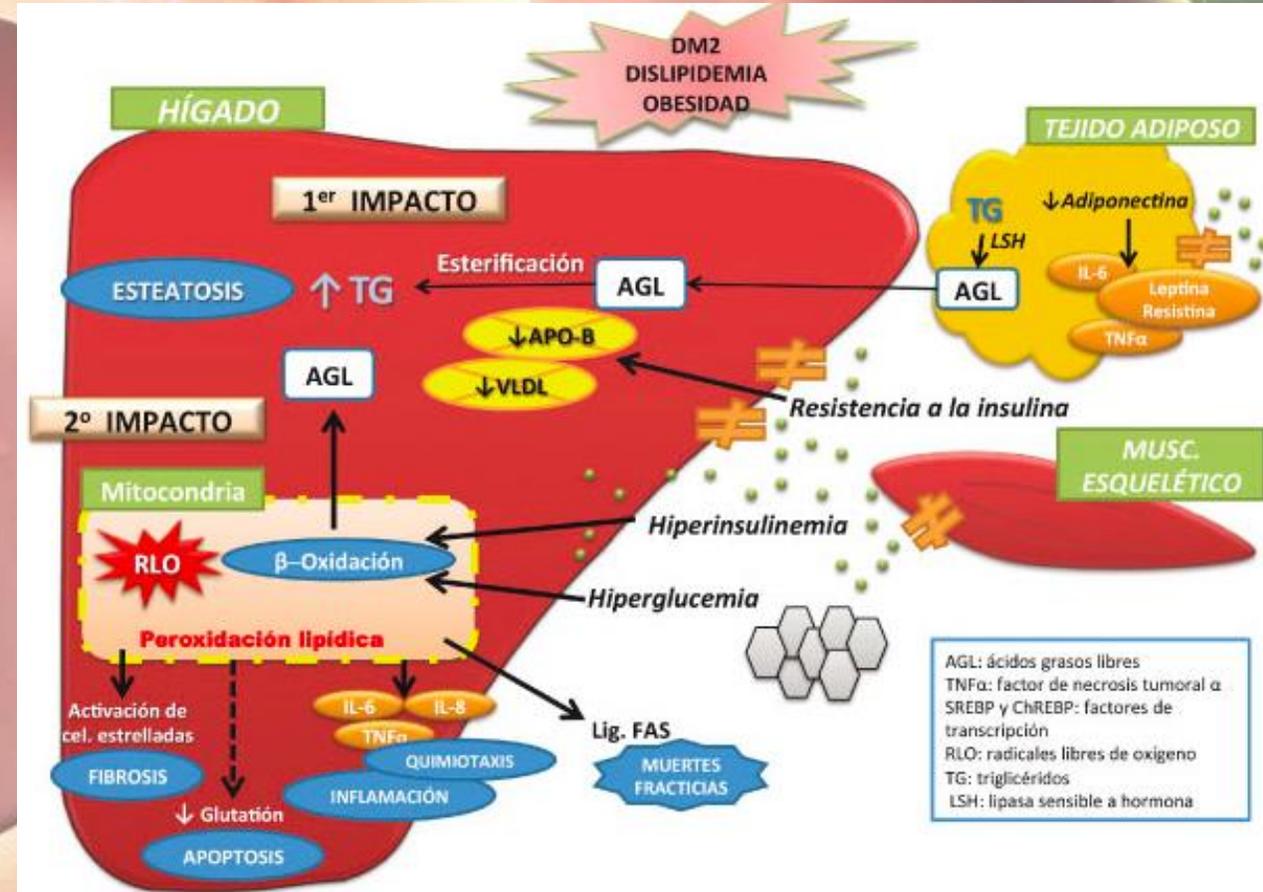
A nivel HEPATICO

- AGL y TG = biotrasformarse en lípidos hepatotóxicos (lisofosfatidilcolina, ceramidas, colesterol libre y acidos bilares)

Acumulo de metabolitos lipotóxicos

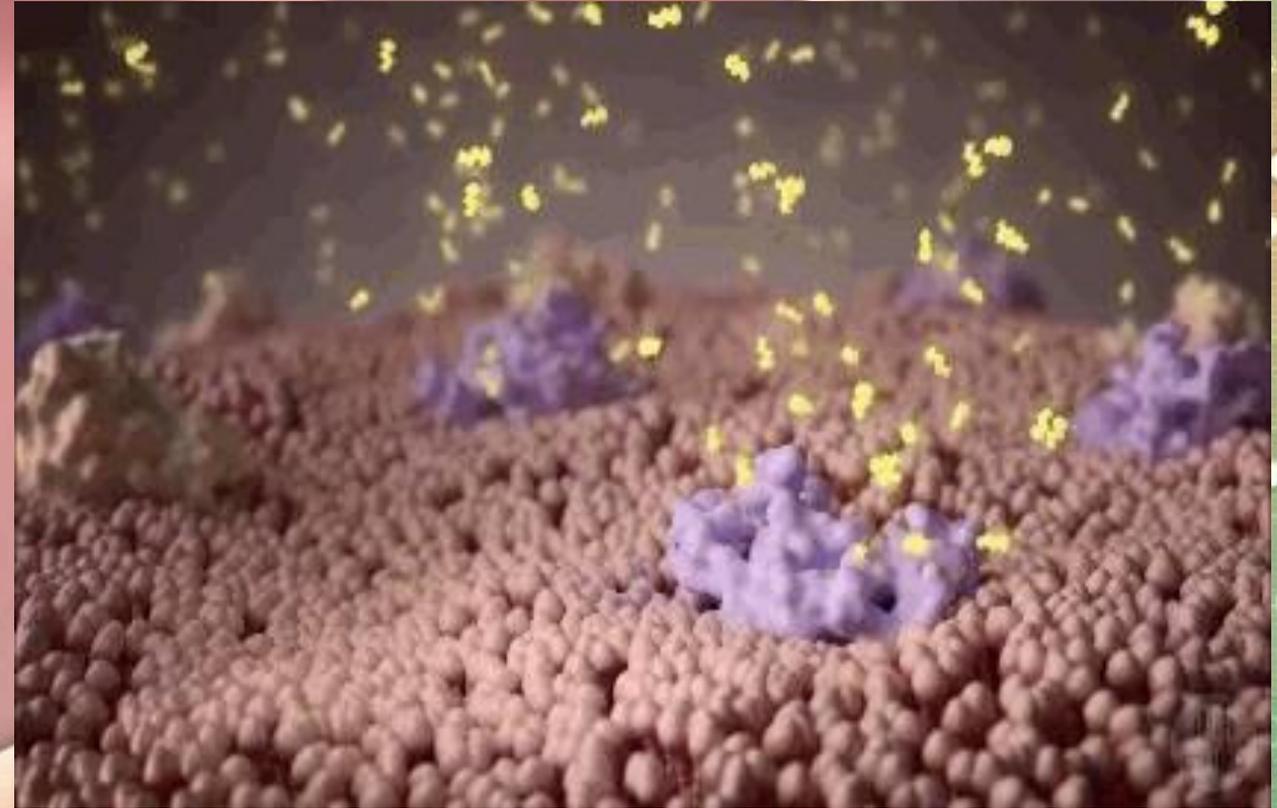
- Disfunción mitocondrial, inducir estress oxidativo y muerte celular

- Activan respuesta inmune = estado proinflamatorio = fibrosis



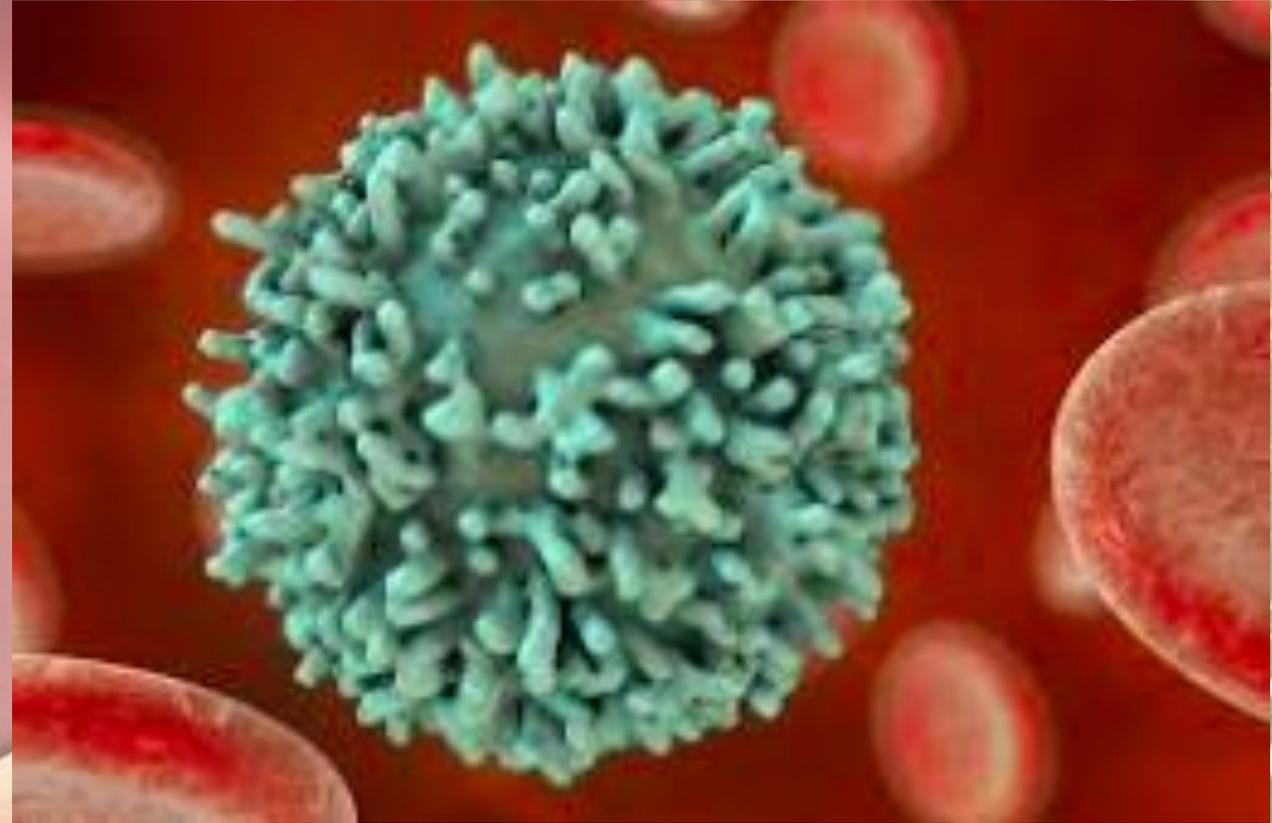
A nivel INTESTINAL

- 75% **riego sanguíneo** del hígado procede del intestino – vena porta.
- Alteración de la **microbiota intestinal** = alteración del eje hígado-intestino a varios niveles = progresión de MASLD
- Dieta rica en **grasas y frutosa** =desequilibrio microbianos y alteración de la motilidad intestinal
- **Endotoxina** =activar vías inflamatorias = lesión hepática y fibrosis.
- Subproductos del **metabolismo bacteriano** =interferir en el metabolismo de la glucosa y lípidos.



A nivel INMUNITARIO

- Células epiteliales e inmunitarias innatas dotadas de receptores de reconocimiento de patrones: pautas moleculares dañinas (**DAMP**) o patógenos (**PAMP**).
- En la MASH (inflamación +/- fibrosis): **inflamación en ausencia de patógenos** = inflamación ésteril = inflamación que se cronifica = fibrosis
- Respuesta inmune innata inducida en el hígado por el exceso de grasa = **apoptosis** de hepatocitos

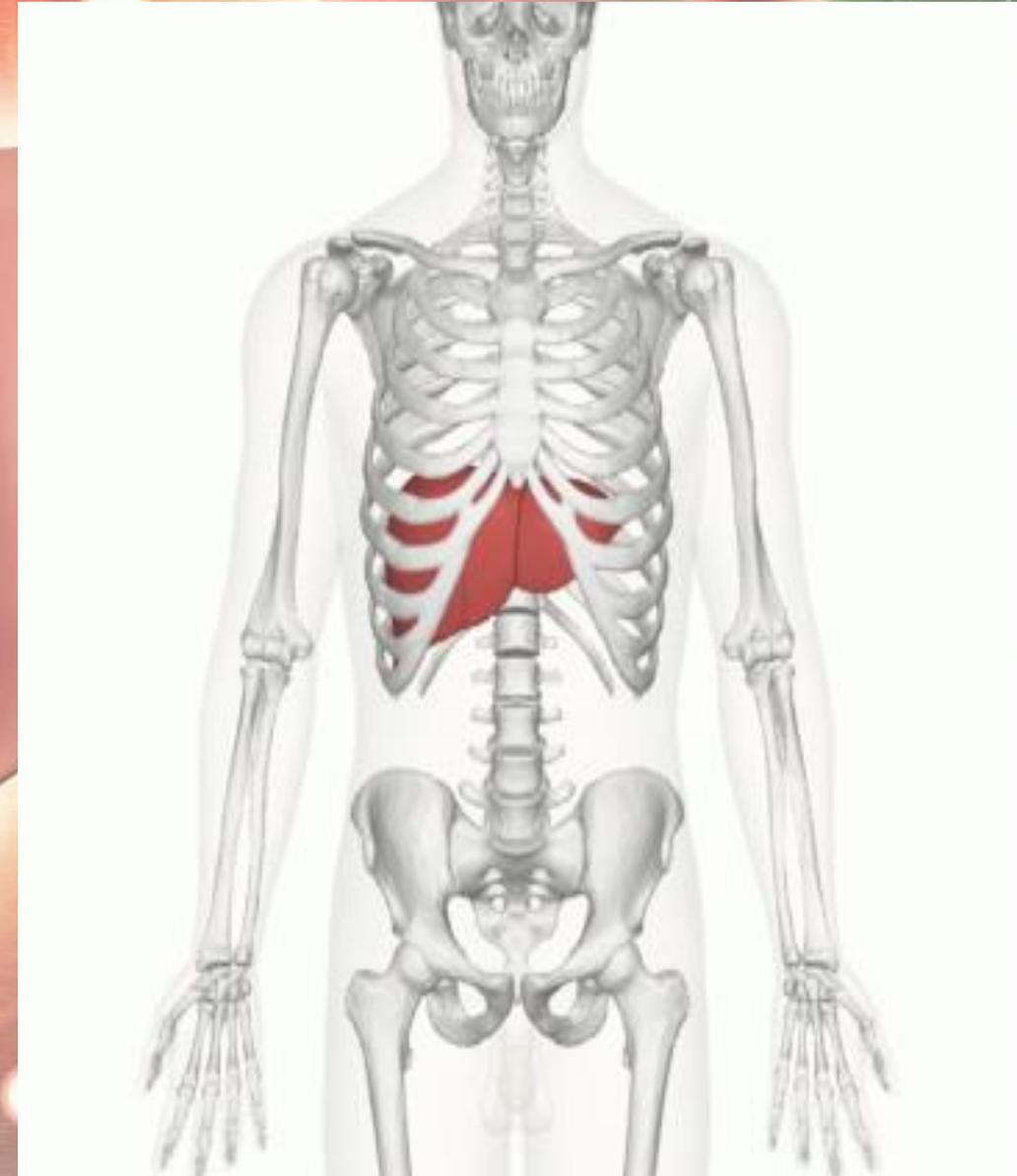


El paso de esteatosis simple a MASH y la activación de los procesos inflamatorios se considera un punto clave en la progresión de la MASLD

MASLD CLÍNICA

- ENFERMEDAD **ASINTOMÁTICA** – HALLAZGO INCIDENTAL
- Dolor vago en HD, fatiga y MEG
- Hepatomegalia, estigmas de hepatopatía

- **ALT y AST** : 1.5-4 veces más (raro > 10 veces)
- **ALT > AST**
- **GGT** elevada sobretodo si obesidad y RI
- **BT** normal excepto si cirrosis
- ¼ MASLD tienen ANA < 1/320
- Elevación de **ferritina e IST** (sin evidencia de aumento de depósito de Fe)

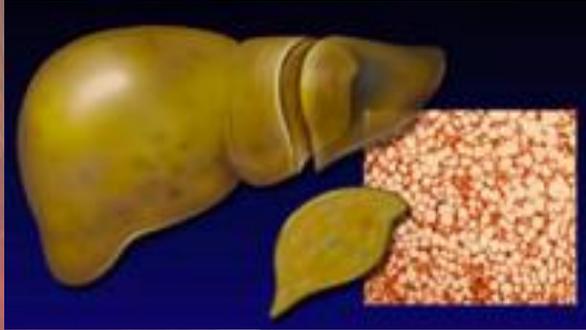


MASLD

SUBTIPOS HISTOLOGICOS

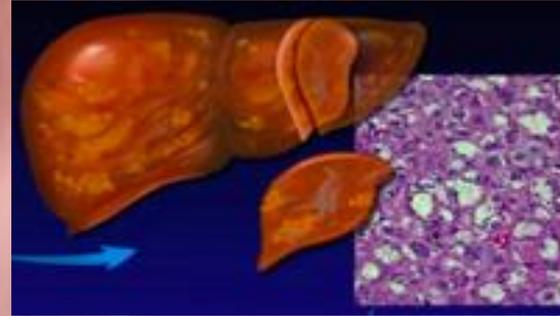
ESTEATOSIS SIMPLE : esteatosis hepática con /sin inflamación leve

- Curso benigno



MASH: inflamación hepática y daño hepatocitario (balonización) con /sin fibrosis

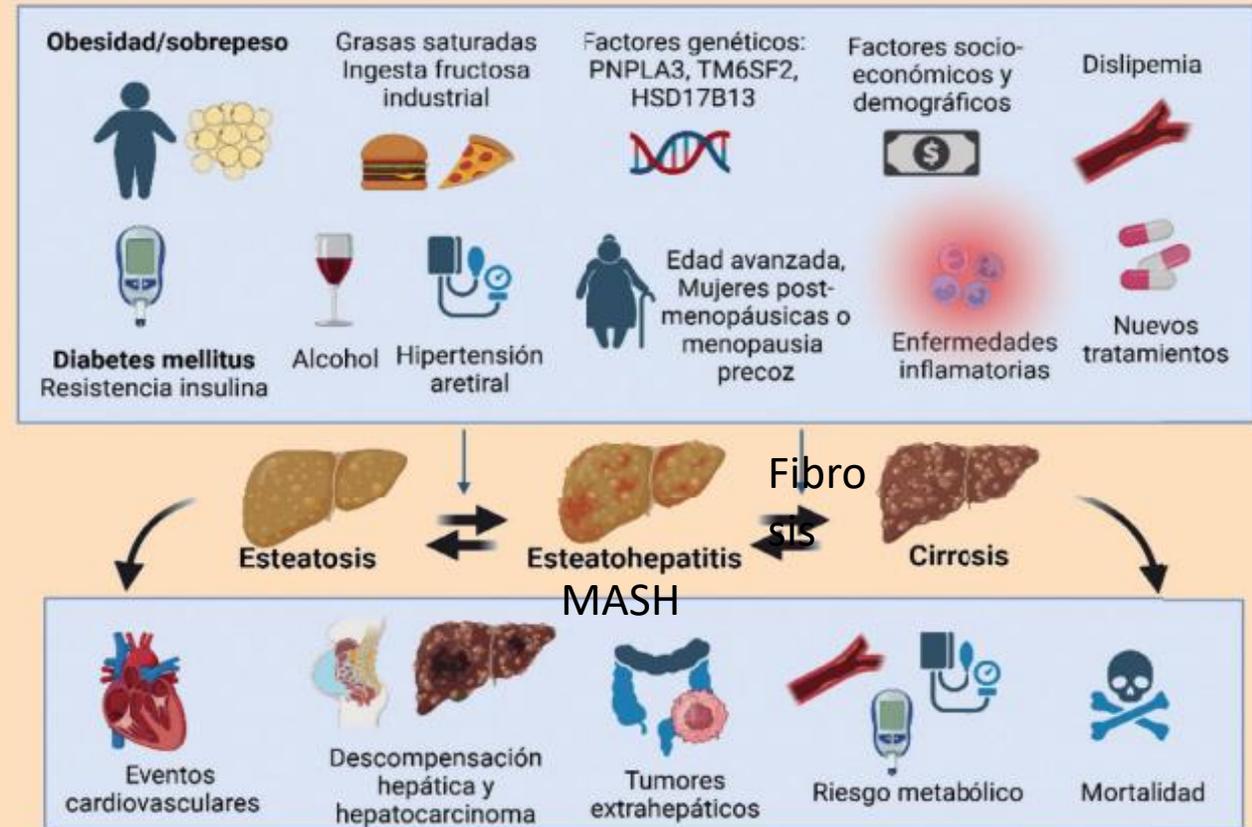
- Cirrosis y CHC



- **ESTADIO FIBROSIS** : determinante pronóstico
- **FIBROSIS 3-4**: mayor riesgo de morbimortalidad
- La propia **MASH** actúa como impulsor de la fibrogénesis por lo que estadios más precoces también están en riesgo de progresión: << **MASH en riesgo**>>: oportunidad de modificar la historia natural de la enfermedad con fármacos futuros
- MASLD se asocia con incremento **RCV** + **tumores extrahepáticos** (colon).

MASLD HISTORIA NATURAL

- Importante **variabilidad** entre individuos
- **DM2**: factor de riesgo más importante para progresión
 - > doble de fibrosis avanzada, cirrosis y mortalidad hepática
- **OBESIDAD, DL, HTA**: también se asocian a progresión
- **VARIANTES GENÉTICAS**: polimorfismos rs738409 y rs58542926 en genes PNPLA3 Y TM6SF2 = mayor riesgo de MASLD y más grave
- Muy importante **fenotipar y caracterizar** a los pacientes



Tanto la inflamación como la fibrosis puede ser **REVERSIBLES**
Nuevos tratamientos que cambien la historia natural

MORTALIDAD

- MASLD = **Aumento** en el riesgo de mortalidad por todas las causas
- Principal causa de mortalidad : **ECV** >>>> neoplasia maligna
- En paciente con CIRROSIS ya establecida principal causa de muerte: descompensación hepática y CHC.
- **MASLD** = mayor prevalencia :
 - Arteriosclerosis subclínica
 - Valvulopatías
 - Enfermedad coronaria
 - Miocardiopatía
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Enfermedad vascular periférica
 - Doble de R de cáncer que afecte a hígado, TGI y útero.

DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA

- **CIRROSIS:** descompensación con HTP o fallo hepático en 3-4% al año.
- **MASLD:** descompensación y progresión más lenta respecto a otras etiologías
- **HTP** clínicamente significativa = gradiente presión venosa hepática (GPVH) ≥ 10 mm Hg en VHC y alcohol.
 - Hasta 14% MASLD tiene complicaciones de HTP con GPVH < 10 mm Hg. Los pacientes con **MASLD** se descompensan con **valores menores** de GPVH

CARCINOMA HEPATOCELULAR

- **CHC** puede aparecer incluso sin cirrosis
- Incidencia similar a cirrosis por otra etiología
- La aparición de CHC en fases previas a la cirrosis es más frecuente en MASLD, pero el riesgo es muy bajo
 - Beneficio del cribado en pacientes sin cirrosis es incierto
 - Tienen mayor edad y comorbilidad lo que puede impedir usar terapias potencialmente curativas
- **FACTORES DE RIESGO PARA CHC EN MASLD**
 - Mal control glucémico
 - Obesidad
 - Síndrome metabólico
 - Alcohol
 - Tabaco
 - Factores genéticos (genes MBOAT7, PNPLA3, TM6SF2, GCKR)
 - Raza hispana
- Microbiota intestinal >>>> carcinogenesis

MASLD

ESTRATEGIAS

DIAGNOSTICAS

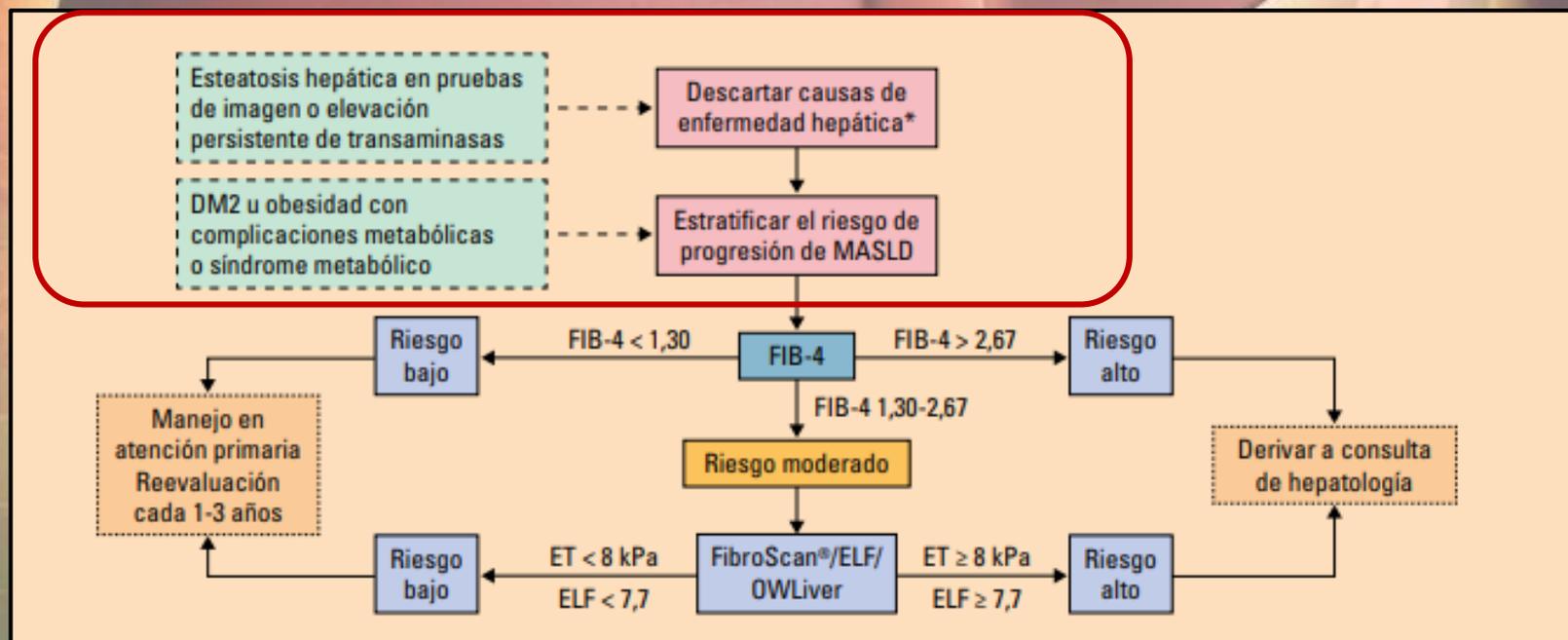
- **MASLD**: esteatosis en técnicas de imagen o biopsia hepática junto con al menos un factor de R cardiometabólico, excluyendo otras causas
- Asociación Europea y Americana recomiendan detectar y estratificar el riesgo de MASLD en **subgrupos** de sujetos con **alto riesgo** de MASLD

MASLD ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS

Recomendación de cribado

SELECCIÓN DE PACIENTES

- Población de alto riesgo:
 - DM tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, AF de cirrosis, consumo alcohol significativo
 - Sujetos con elevación transaminasas persistente (6 meses o más) en ausencia de otras causas
- Grupos de riesgo emergente: enfermedad inflamatorias inmunomediadas = mayor riesgo de fibrosis avanzada independientemente de que coexistan factores metabólicos.

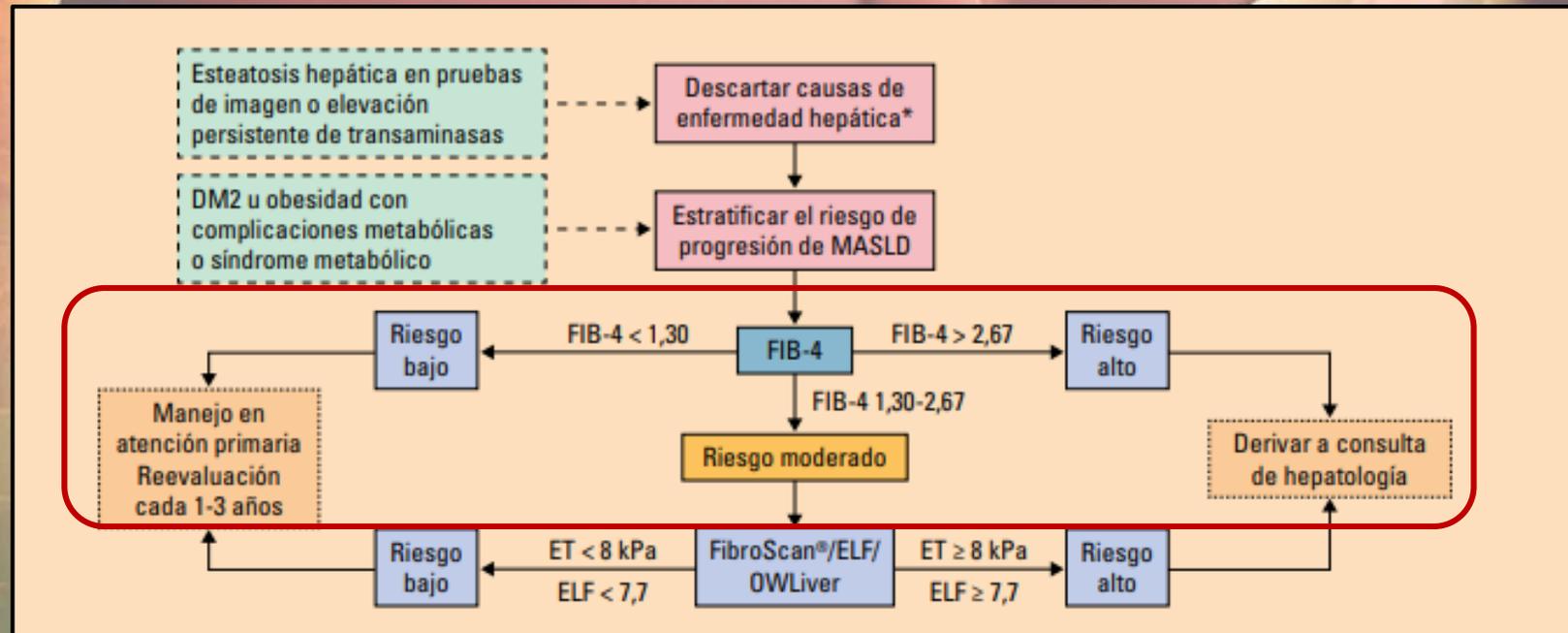


MASLD ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS

Recomendación de cribado

EVALUACIÓN INICIAL

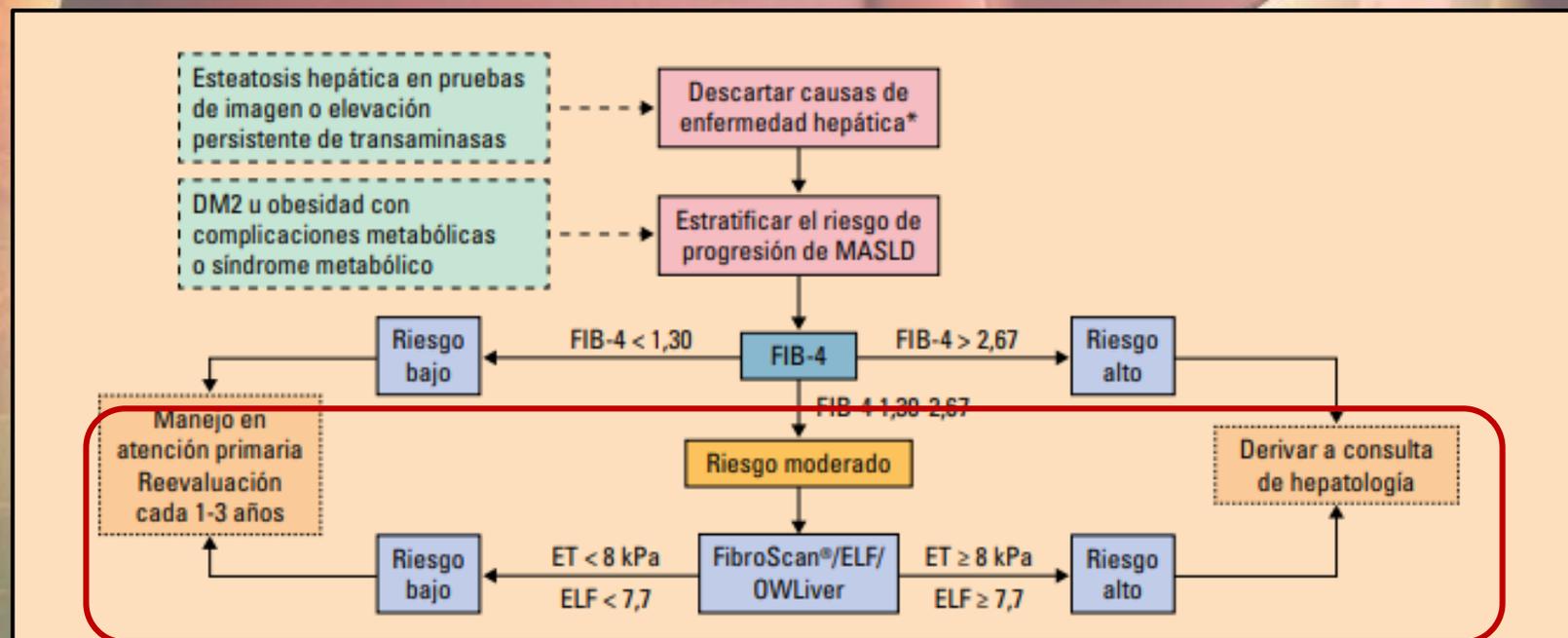
- Pacientes con sospecha de MASLD en base a factores de riesgo / incidental por imagen/ elevación persistente transaminasas
 - Descartar otras causas de enfermedad hepática
 - Estratificar el riesgo de progresión a MASLD : FIB-4 (NFS, HFS)
 - FIB-4 presenta un área bajo la curva excelente para la detección de fibrosis y VPN 90%
 - FIB-4 RIESGO MODERADO: segundo escalón de evaluación de riesgo: ELASTOGRAFIA
 - FibroScan
 - ELF: análisis sanguíneo no invasivo corte (ácido hialurónico + péptido aminoterminal del procolágeno tipo III + inhibidor tisular metaloproteína de matriz 1) (>7.7 más R). Limitado en todas las enfermedades que producen fibrosis)



Recomendación de cribado

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE PROGRESIÓN

- Atención especializada: identificar pacientes con riesgo de progresión = lo que tiene MASH y fibrosis significativa
 - ELASTOGRAFÍA (FibroScan, ElastografíaRM...)
 - < 8 kPa = descartar fibrosis avanzada
 - $8-12$ kPa = fibrosis significativa
 - >12 kPa = fibrosis avanzada
 - Cambios en la rigidez hepática (aumento 20%) = progresión de la enfermedad



Recomendación de cribado

BIOMARCADORES SERICOS Y DE IMAGEN

Marcadores no invasivos para la detección de MASH «en riesgo»

Marcador	Variables	Punto de corte bajo	Punto de corte alto	AUROC
cT1	MRI	825 ms	875 ms	0,78
NIS-4	Micro-RNA-34 ^a , α 2-macroglobulina, YKL-40, HbA1c	0,36	0,63	0,80
FAST	LSM, CAP, AST	0,35	0,67	0,80
MAST	MRI-PDFF, MRE, AST	0,165	0,242	0,93
MEFIB	FIB-4, MRE	FIB-4 1,6 3,3	FIB-4 1,6 3,3	0,90
MASEF	Lipidómica, IMC, AST, ALT	0,258	0,513	0,79

MRE = biomarcador de fibrosis no invasivo y basado en imágenes mas preciso en la actualidad para la MALSD. Pero no es una técnica de primera línea

Papel de la BIOPSIA HEPATICA

- Gold standard
- No se aconseja de forma sistémica: alta prevalencia y limitaciones de uso
- Riego y coste
- Errores de muestreo
- Variabilidad intraobservador e interobservador en la evaluación histológica >>>> trabajando en IA (vías en desarrollo)

Evaluación de COMORBILIDADES

- Afectación multisistémica de la MASLD
- Coexistencia de DM2, HTA, DL y ECV
- ERC, apnea sueño, osteoporosis, cáncer colorectal, psoriasis, síndrome ovario-poliquístico
- Resistencia insulina: pieza clave en MASLD

MASLD TRATAMIENTO

MODIFICAR ESTILOS DE VIDA

- Modificar hábitos alimenticios
- Actividad física (40-45 min 3 veces / semana)
- Pérdida de peso sostenida
 - Pérdida de 3-5%: mejora la esteatosis
 - Pérdida de 7-10% mejora la necroinflamación
- Aplicable a paciente con normopeso

FARMACOS DISPONIBLES

- VITAMINA E: en pacientes no diabéticos con confirmación histológica es eficaz en la mejoría de la lesión por lo que su uso se recomienda.
 - EF 2º ACV, cáncer próstata: no recomendado en DM o sin confirmación histológica
- PIOGLITAZONA: reduce RI y ha demostrado resolución de MASH y mejoría de la fibrosis, incluso en pacientes no DM.
 - EF 2º aumento peso, osteoporosis, cáncer vejiga, empeoramiento ICC: uso limitado
- GLP1: Todos ellos por su perfil cabe esperar que sean beneficiosos (Liraglutida mejoró esteatosis, resolvió esteatohepatitis y redujo progresión a fibrosis). Se espera lo mismo de Tirzepatide (agonista dual GLP1/péptido insulínotropo dependiente de glucosa)
- ISLGT2: control glucémico, beneficios cardiorrenales y pérdida de peso. No hay datos en MASH y fibrosis.
- CIRUGÍA BARIATRICA y TECNICAS ENDOSCOPICAS METABOLICAS

RESEARCH SUMMARY

A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

Harrison SA et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000

FEBRUARY 8, 2024

CLINICAL PROBLEM

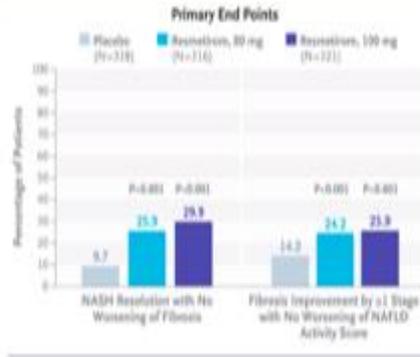
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive liver disease characterized by ≥5% hepatic steatosis with hepatocellular damage and inflammation. There are currently no approved pharmacologic treatments for NASH. Resmetirom is an oral, liver-directed, thyroid hormone receptor beta-selective agonist in development for the treatment of NASH.



CLINICAL TRIAL

Design An ongoing, phase 3, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of resmetirom in adults with biopsy-confirmed NASH and liver fibrosis.

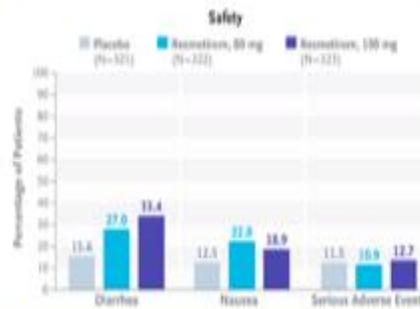
Intervention 966 patients with NASH and fibrosis of stage F1B, F2, or F3 were assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily resmetirom (80 mg or 100 mg) or placebo. The two primary end points at week 52 were NASH resolution (including a reduction in the nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD] activity score by ≥2 points; scores range from 0 to 8, with higher scores indicating more severe disease) with no worsening of fibrosis, and an improvement (reduction) in fibrosis by ≥1 stage with no worsening of the NAFLD activity score.



RESULTS

Efficacy Among evaluable patients, both doses of resmetirom were superior to placebo with respect to the two primary end points.

Safety More than 90% of the patients in each group had adverse events, most of which were mild or moderate in severity. Diarrhea and nausea occurred more often with resmetirom than with placebo. The incidence of serious adverse events was similar among the groups.



LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trial lacked clinical-outcomes data to correlate with the histologic data. The trial is planned to continue to 54 months to evaluate liver-related outcomes, including progression to cirrhosis.
- Almost 90% of the participants were White, which limits the generalizability of the findings to other racial or ethnic groups.

CONCLUSIONS

In patients with NASH and liver fibrosis, once-daily treatment with resmetirom was superior to placebo with respect to NASH resolution and fibrosis improvement by ≥1 stage at 52 weeks of follow-up.

El **resmetirom** es un agonista beta selectivo del receptor de hormona tiroidea dirigido al hígado, de administración oral, en desarrollo para el tratamiento de NASH con fibrosis hepática.

Ensayo clínico en **fase 3**, doble ciego, en el que participan adultos con NASH confirmada por biopsia y un estadio de fibrosis de F1B, F2 o F3

Pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir **resmetirom** una vez al día en una dosis de **80 mg** o **100 mg** o **placebo**

Los dos criterios de valoración en la **semana 52** fueron:

- **Resolución** de NASH (incluida una reducción en la puntuación de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico [NAFLD] en ≥2 puntos; sin empeoramiento de la fibrosis)
- **Reducción** de la fibrosis en al menos una etapa sin empeoramiento de la puntuación de actividad NAFLD.

MASLD TRATAMIENTO

RESEARCH SUMMARY

A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

Harrison SA et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000

FEBRUARY 8, 2024

CLINICAL PROBLEM

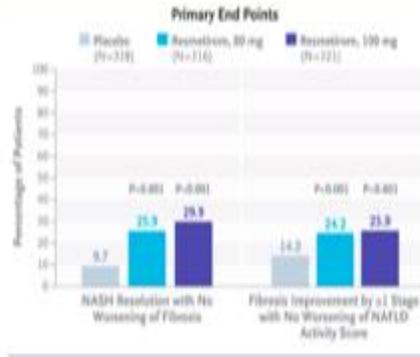
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive liver disease characterized by ≥5% hepatic steatosis with hepatocellular damage and inflammation. There are currently no approved pharmacologic treatments for NASH. Resmetirom is an oral, liver-directed, thyroid hormone receptor beta-selective agonist in development for the treatment of NASH.



CLINICAL TRIAL

Design An ongoing, phase 3, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of resmetirom in adults with biopsy-confirmed NASH and liver fibrosis.

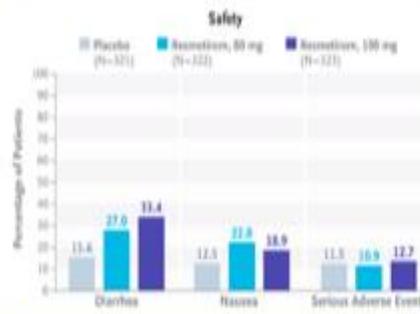
Intervention 966 patients with NASH and fibrosis of stage F1B, F2, or F3 were assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily resmetirom (80 mg or 100 mg) or placebo. The two primary end points at week 52 were NASH resolution (including a reduction in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score by ≥2 points; scores range from 0 to 8, with higher scores indicating more severe disease) with no worsening of fibrosis, and an improvement (reduction) in fibrosis by ≥1 stage with no worsening of the NAFLD activity score.



RESULTS

Efficacy Among evaluable patients, both doses of resmetirom were superior to placebo with respect to the two primary end points.

Safety More than 90% of the patients in each group had adverse events, most of which were mild or moderate in severity. Diarrhea and nausea occurred more often with resmetirom than with placebo. The incidence of serious adverse events was similar among the groups.



LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trial lacked clinical-outcomes data to correlate with the histologic data. The trial is planned to continue to 54 months to evaluate liver-related outcomes, including progression to cirrhosis.
- Almost 90% of the participants were White, which limits the generalizability of the findings to other racial or ethnic groups.

CONCLUSIONS

In patients with NASH and liver fibrosis, once-daily treatment with resmetirom was superior to placebo with respect to NASH resolution and fibrosis improvement by ≥1 stage at 52 weeks of follow-up.

RESULTADOS

966 pacientes análisis primario

322 en el grupo de resmetirom de 80 mg

323 en el grupo de resmetirom de 100 mg

321 en el grupo de placebo

La **resolución de NASH** sin empeoramiento de la fibrosis se logró (P <0,001)

25,9% resmetirom de 80 mg

29,9% resmetirom de 100 mg

9,7% placebo

Mejoría de la fibrosis en al menos una etapa sin empeoramiento de la puntuación de actividad de NAFLD (P < 0,001)

24,2% resmetirom de 80 mg

25,9% resmetirom de 100 mg

4,2% de los en el grupo de placebo

LDL desde el inicio hasta la semana 24 (P < 0,001)

-13,6 % resmetirom de 80 mg

-16,3 % resmetirom de 100 mg

0,1 % en el grupo de placebo

La **diarrea y las náuseas** fueron más frecuentes con resmetirom que con placebo.

Eventos adversos graves similar en todos : 10,9 % resmetirom 80 , 12,7 % resmetirom 100 y 11,5 % placebo.

MASLD TRATAMIENTO

RESEARCH SUMMARY

A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

Harrison SA et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000

FEBRUARY 8, 2024

CLINICAL PROBLEM

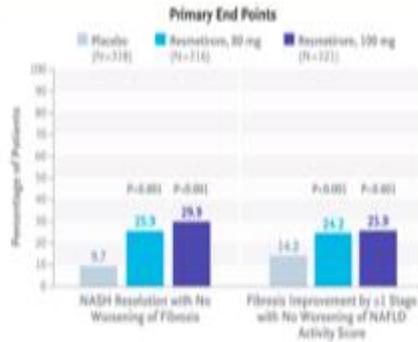
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive liver disease characterized by ≥5% hepatic steatosis with hepatocellular damage and inflammation. There are currently no approved pharmacologic treatments for NASH. Resmetirom is an oral, liver-directed, thyroid hormone receptor beta-selective agonist in development for the treatment of NASH.



CLINICAL TRIAL

Design An ongoing, phase 3, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of resmetirom in adults with biopsy-confirmed NASH and liver fibrosis.

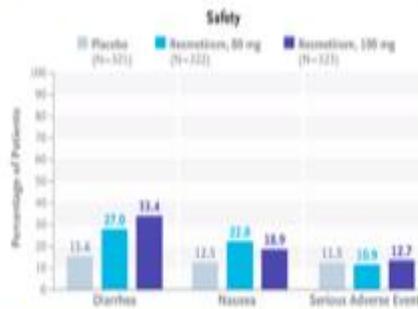
Intervention 966 patients with NASH and fibrosis of stage F1B, F2, or F3 were assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily resmetirom (80 mg or 100 mg) or placebo. The two primary end points at week 52 were NASH resolution (including a reduction in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score by ≥2 points; scores range from 0 to 8, with higher scores indicating more severe disease) with no worsening of fibrosis, and an improvement (reduction) in fibrosis by ≥1 stage with no worsening of the NAFLD activity score.



RESULTS

Efficacy Among evaluable patients, both doses of resmetirom were superior to placebo with respect to the two primary end points.

Safety More than 90% of the patients in each group had adverse events, most of which were mild or moderate in severity. Diarrhea and nausea occurred more often with resmetirom than with placebo. The incidence of serious adverse events was similar among the groups.



LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trial lacked clinical-outcomes data to correlate with the histologic data. The trial is planned to continue to 54 months to evaluate liver-related outcomes, including progression to cirrhosis.
- Almost 90% of the participants were White, which limits the generalizability of the findings to other racial or ethnic groups.

CONCLUSIONS

In patients with NASH and liver fibrosis, once-daily treatment with resmetirom was superior to placebo with respect to NASH resolution and fibrosis improvement by ≥1 stage at 52 weeks of follow-up.

CONCLUSIONES Tanto la dosis de 80 mg como la de 100 mg de resmetirom fueron superiores al placebo con respecto a la resolución de NASH y la mejora de la fibrosis hepática en al menos un estadio.

COFFEE TIME

