

ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA ASOCIADA A
DISFUNCIÓN
METABÓLICA
(MAFLD)



Alejandro Hugo Verde Porcel
FEA Aparato Digestivo - UGC Medicina Interna
Hospital La Inmaculada - AGS Norte de Almería

▶ INTRODUCCIÓN:

- ❖ Engloba las antiguas definiciones de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).
- ❖ Causa más frecuente de enfermedad hepática crónica asociada a la obesidad y síndrome metabólico. En los próximos años será causas más prevalentes de enfermedad hepática crónica en nuestro medio.
- ❖ La prevalencia global de EHGNA es elevada, se estima que en torno al 25% en población adulta en Europa.

▶ HISTORIA NATURAL:

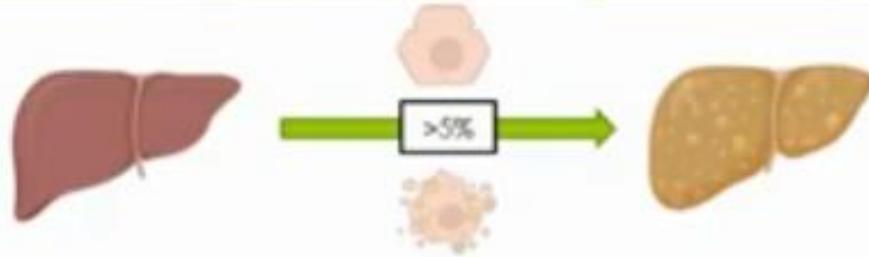
❖ El MAFLD incluye:

- Esteatosis simple (acumulación de lípidos en >5% hepatocitos): Misma evolución que la población general.
- Esteatohepatitis no alcohólica (balonización de hepatocitos, citoplasma agrandado): riesgo de fibrosis hepática, enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma.

❖ La comorbilidad de los pacientes con MAFLD condiciona su supervivencia, destacando la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, siendo las principales causas de muerte:

- Cardiovascular: x2 respecto población general.
- Tumores extrahepáticos: CCR.
- Enfermedad hepática crónica con HTP descompensada y CHC (incluso fibrosis F3).

► MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA:



Metabólica

- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Dislipemia

Etilica

- >30 g/día en hombres
- >20 g/día en mujeres

Farmacológica

- Amiodarona
- Tamoxifeno
- Ácido Valproico

Inmunomediada

- Psoriasis / Hidradenitis
- Artritis reumatoide / LES
- Colitis ulcerosa / Crohn

Otras causas

- Déficit LAL
- Enfermedad Wilson
- Lipodistrofia

➤ DIFERENCIAR ESTEATOSIS HEPÁTICA POR MAFLD VS ALCOHOL

AST: IU/l

ALT: IU/l

MCV: fL

Weight: kg

lb

Height: m

in

Gender: Male
 Female

ANI SCORE:

<0: Hígado graso no alcohólico

>0: En relación con alcohol.

Hepatic steatosis in adults

(detected either by imaging techniques, blood biomarkers/scores or by liver histology)

Overweight or obesity

(defined as BMI ≥ 25 kg/m² in Caucasians or BMI ≥ 23 kg/m² in Asians)

Lean/normal weight

(defined as BMI < 25 kg/m² in Caucasians or BMI < 23 kg/m² in Asians)

Type 2 diabetes mellitus

(According to widely accepted international criteria)

If presence of at least two metabolic risk abnormalities:

- Waist circumference $\geq 102/88$ cm in Caucasian men and women (or $90/80$ cm in Asian men and women).
- Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific drug treatment.
- Plasma triglycerides ≥ 150 mg/dL (≥ 1.70 mmol/l) or specific drug treatment.
- Plasma HDL-cholesterol < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/l) for men and < 50 mg/dL (< 1.3 mmol/l) for women or specific drug treatment.
- Prediabetes (i.e., fasting glucose levels 100 to 125 mg/dL (5.6 to 6.9 mmol/l), or 2-hour post-load glucose levels 140 to 199 mg/dL (7.8 to 11.0 mmol) or HbA1c 5.7% to 6.4% (39–47 mmol/mol)).
- Homeostasis model assessment (HOMA)-insulin resistance score ≥ 2.5
- Plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level > 2 mg/l.

MAFLD

(Metabolic associated fatty liver disease)

► DIAGNÓSTICO:

1. HISTOLÓGICO:

- ESTEATOSIS HEPÁTICA: acumulación de lípidos en >5% hepatocitos.
- ESTEATOHEPATITIS: diagnóstico exclusivamente histológico: incluye la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (en forma de degeneración balonizante, apoptosis o necrosis) e infiltración inflamatoria lobulillar.
- Debe ser realizado preferiblemente por patólogos expertos en patología hepática .

Para una mejor clasificación histológica distinguimos 2 clasificaciones:

- NAFLD ACTIVITY SCORE
- STEATOSIS, ACTIVITY AND FIBROSIS SCORE (SAF)

NAFLD activity score

Steatosis

< 5%: 0

5–33%: 1

34–66%: 2

> 66%: 3

Lobular inflammation

None: 0

< 2: 1

2–4: 3

> 4: 4

Ballooning of hepatocytes

None: 0

Few ballooned: 1

Many ballooned: 2

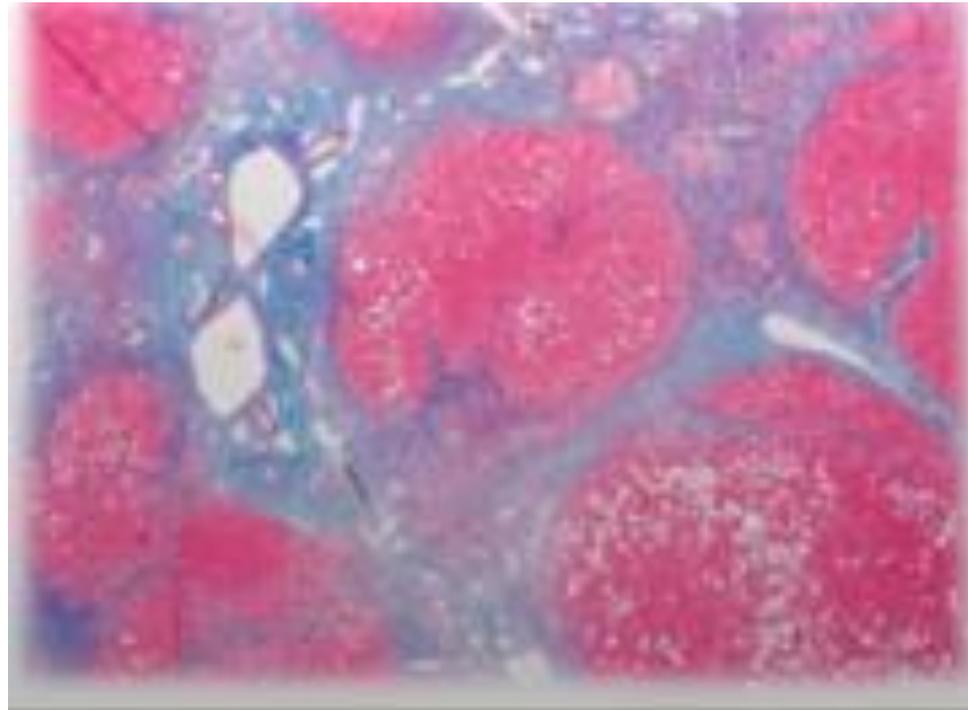
NAS score (0–8)

< 3: not NASH

≥ 5: NASH

NAFLD activity score: si mayor o igual a 5:

ESTEATOHEPATITIS



SAF
Steatosis grade (S) 0-3 S ₀ : < 5% S ₁ : 5-33% S ₂ : 34-66% S ₃ : > 66%
Hepatocyte ballooning 0-2 0: None 1: Clusters of hepatocytes with rounded shape and pale and/or reticulated cytoplasm 2: Same as score 1 with enlarged hepatocytes (>2x normal size)
Lobular (acinar) inflammation 0-2 0: None 1: ≤ 2 foci per 20x field 2: > 2 foci per 20x field
Activity grade (A): 0-4 Sum of scores for ballooning and lobular (acinar) inflammation A ₁ (A = 1): mild activity A ₂ (A = 2): moderate activity A ₃ & A ₄ (A > 2): severe activity
Fibrosis stage (F) F ₀ : No significant fibrosis F ₁ : 1a mild zone 3 PSF 1b moderate zone 3 PSF 1c portal fibrosis only F ₂ : Zone 3 PSF with periportal fibrosis F ₃ : Bridging fibrosis F ₄ : Cirrhosis

SAF:
S_A_F_

El grado de actividad incluye la balonización de los hepatocitos y la inflamación lobulillar.

2. MARCADORES BIOQUÍMICOS:

- Los biomarcadores son útiles en el cribado de EHGNA en poblaciones de riesgo como los diabéticos tipo 2.
- Destacamos:
 - ❖ Hepatic Steatosis Index
 - ❖ Fatty Liver Index (FLI)
 - ❖ NAFLD fibrosis score
 - ❖ FIB-4

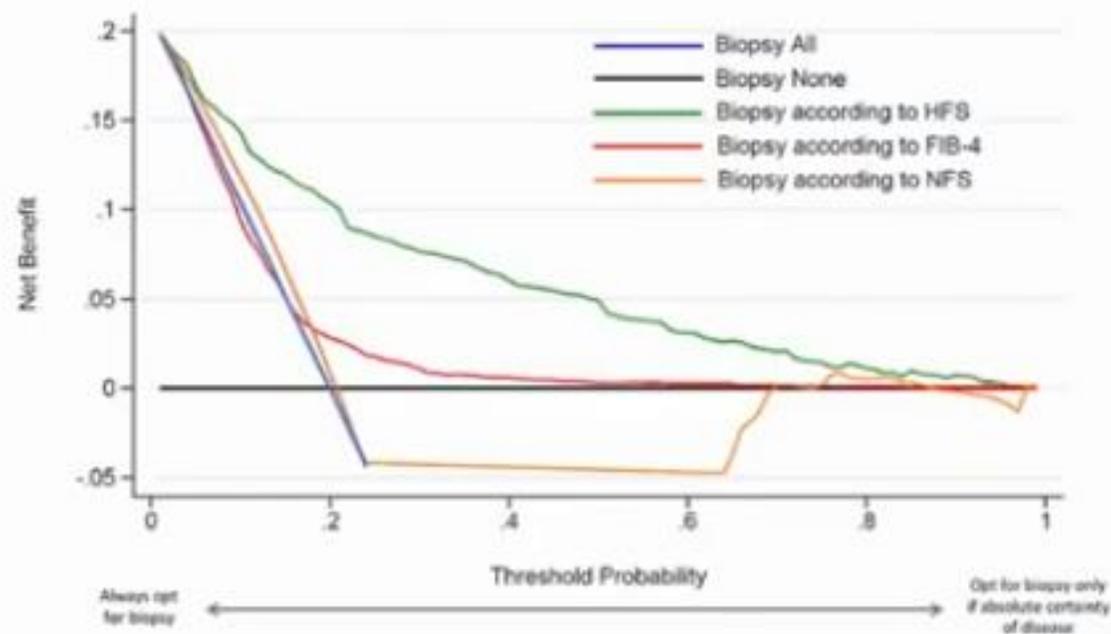
	Hepamet Score	NAFLD Fibrosis Score	FIB-4
Edad	✓	✓	✓
Sexo	✓		
IMC		✓	
AST	✓	✓	✓
ALT		✓	✓
Plaquetas	✓	✓	✓
DM	✓	✓	
HOMA	✓		
Albúmina	✓	✓	

NIT	Factors	Lower Threshold to Rule Out Advanced Fibrosis	Upper Threshold to Rule in Advanced Fibrosis
FIB-4	$FIB-4 = age (years) \times AST (U/L) / [platelets (10^9/L) \times (ALT (U/L))^{1.5}]$	1.3	2.67
NFS	$NFS = -1.675 + 0.037 \times age (years) + 0.094 \times BMI (kg/m^2) + 1.13 \times impaired\ fasting\ glucose/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 \times AST/ALT\ ratio - 0.013 \times platelet (10^9/L) - 0.66 \times albumin (g/dL)$	-1.455	0.676

Variable	NFS (n = 2,417)		FIB-4 (n = 3,123)	
Prevalence of F3-F4	80%		71%	
AUROC (95% CI)	0.74 (0.74, 0.74)		0.78 (0.78, 0.78)	
Thresholds	<-1.455	≥0.676	<1.3	≥2.67
Sensitivity*	89 (88, 91)	38 (36, 40)	82 (81, 84)	36 (34, 38)
Specificity*	37 (33, 42)	89 (86, 92)	57 (54, 60)	93 (91, 94)
PPV*	85 (84, 87)	93 (91, 95)	83 (81, 84)	93 (91, 94)
NPV*	46 (41, 51)	26 (24, 29)	56 (53, 60)	37 (35, 39)
Misclassified*	21 (20, 23)	52 (50, 54)	25 (23, 26)	47 (46, 49)

Table 3. Discrimination Ability of the Hepamet Fibrosis Score Compared With NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 in the Estimation and Validation Cohorts

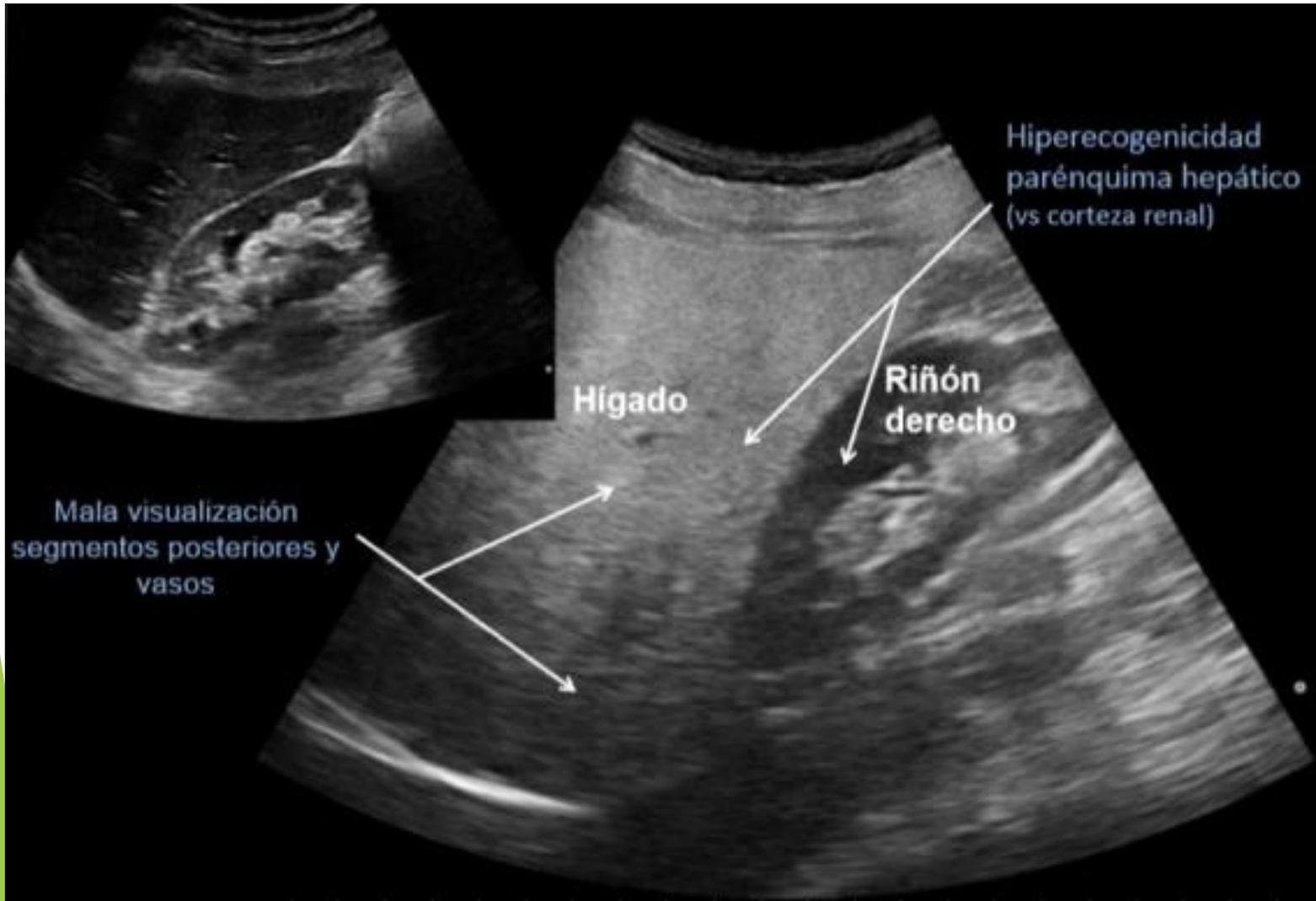
	Hepamet Fibrosis Score	NAFLD Fibrosis Score	FIB-4
Estimation cohort (n = 708)			
Advanced fibrosis (F0-F2 vs F3-F4)	0.850 (0.807-0.893)	0.775 (0.723-0.828); .0025	0.772 (0.713-0.832); .0001
Validation cohort (n = 1694)			
Advanced fibrosis (F0-F2 vs F3-F4)	0.844 (0.819-0.869)	0.769 (0.764-0.814); <.0001	0.801 (0.776-0.826); <.0001
Overall cohort (n = 2452)			
Advanced fibrosis (F0-F2 vs F3-F4)	0.848 (0.826-0.869)	0.778 (0.756-0.801); <.0001	0.802 (0.780-0.825); <.0001



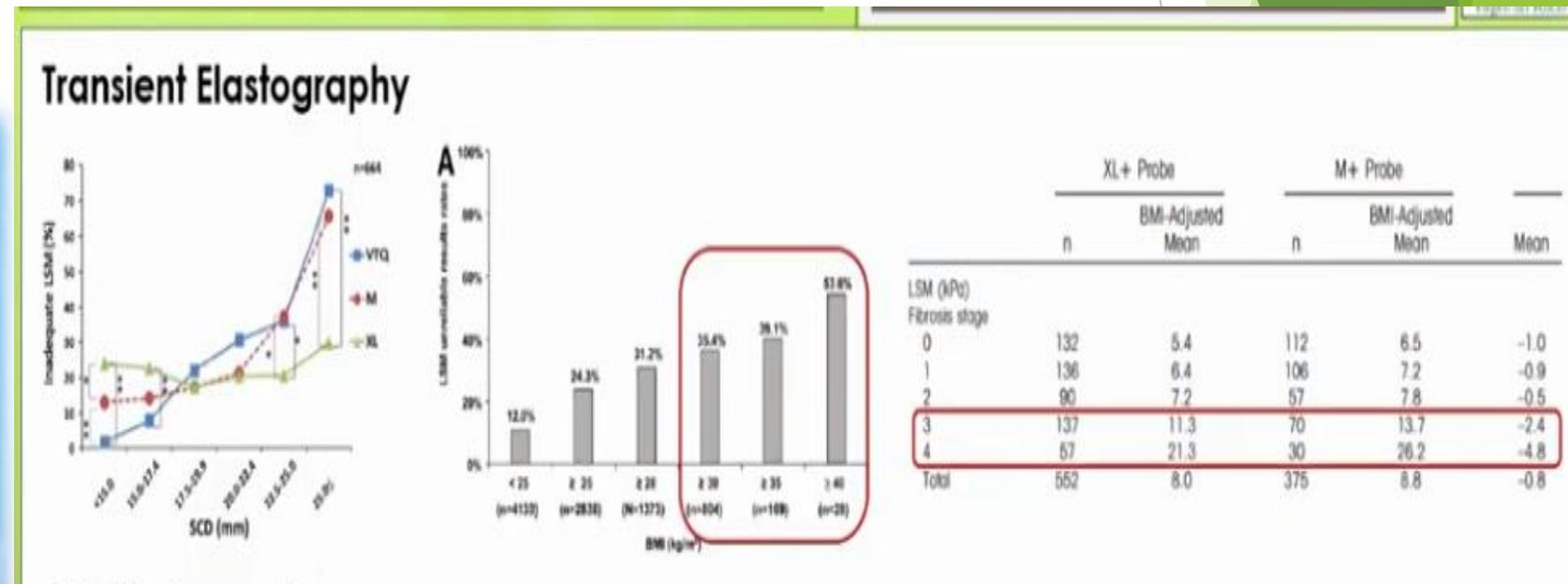
Hepamet Fibrosis Score	Fibrosis significativa (F2-F4)	Fibrosis avanzada (F3-F4)	Cirrosis (F4)
Riesgo bajo (<0.12)	23,6%	8,1%	0,9%
Riesgo intermedio (0.12-0.47)	57,1%	33,7%	7,4%
Riesgo alto (≥0.47)	86,4%	76,3%	35,5%

3. TÉCNICAS DE IMAGEN:

- ❖ La ecografía es una técnica sencilla y barata, muy específica pero con baja sensibilidad para detectar esteatosis leve.



- ❖ El controlled attenuation parameter (CAP) es un método no invasivo para valorar la esteatosis hepática basado en la medición del componente viscoelástico del hígado.
- Ventaja de ir asociado a la elastografía de transición (FibroScan) y permitir la valoración simultánea con la fibrosis. Un CAP > 248 db/m es significativo de esteatosis hepática.
- ❖ FibroScan tiene alta precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) y para descartar fibrosis (valor predictivo negativo).
- En pacientes con obesidad significativa la incorporación de la sonda XL mejorará la fiabilidad diagnóstica



Ultrasonography

Sensitivity 60-70%, Specificity 90-95%

Low sensitivity when fat infiltration < 30%!!!!

Table 1. Comparison between commonly used modalities for liver fat quantification.

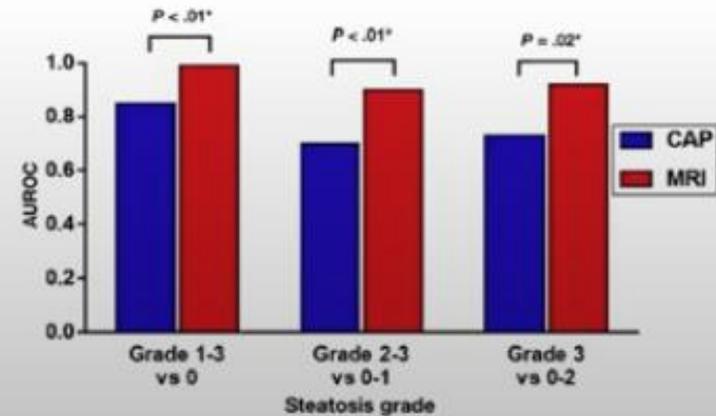
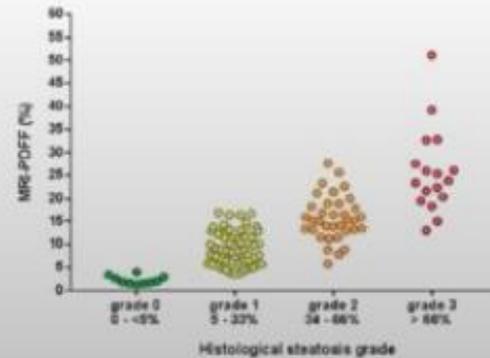
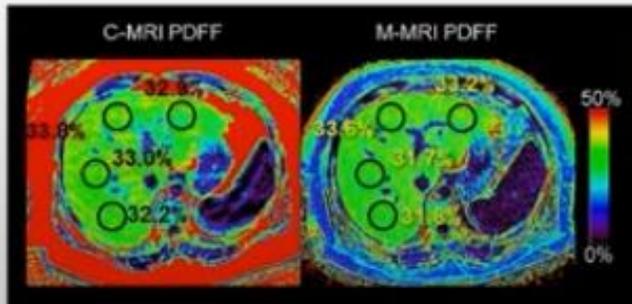
Modality	Cost	Accuracy	Point of care	Quantitative
CUS	+	++	Yes	No
CAP	+	++	Yes	Yes, but not linear in higher liver fat content
CT	++	++	No	Semi-quantitative
MRI-PDFF	++	+++	No	Yes

Controlled Attenuation Parameter (CAP)

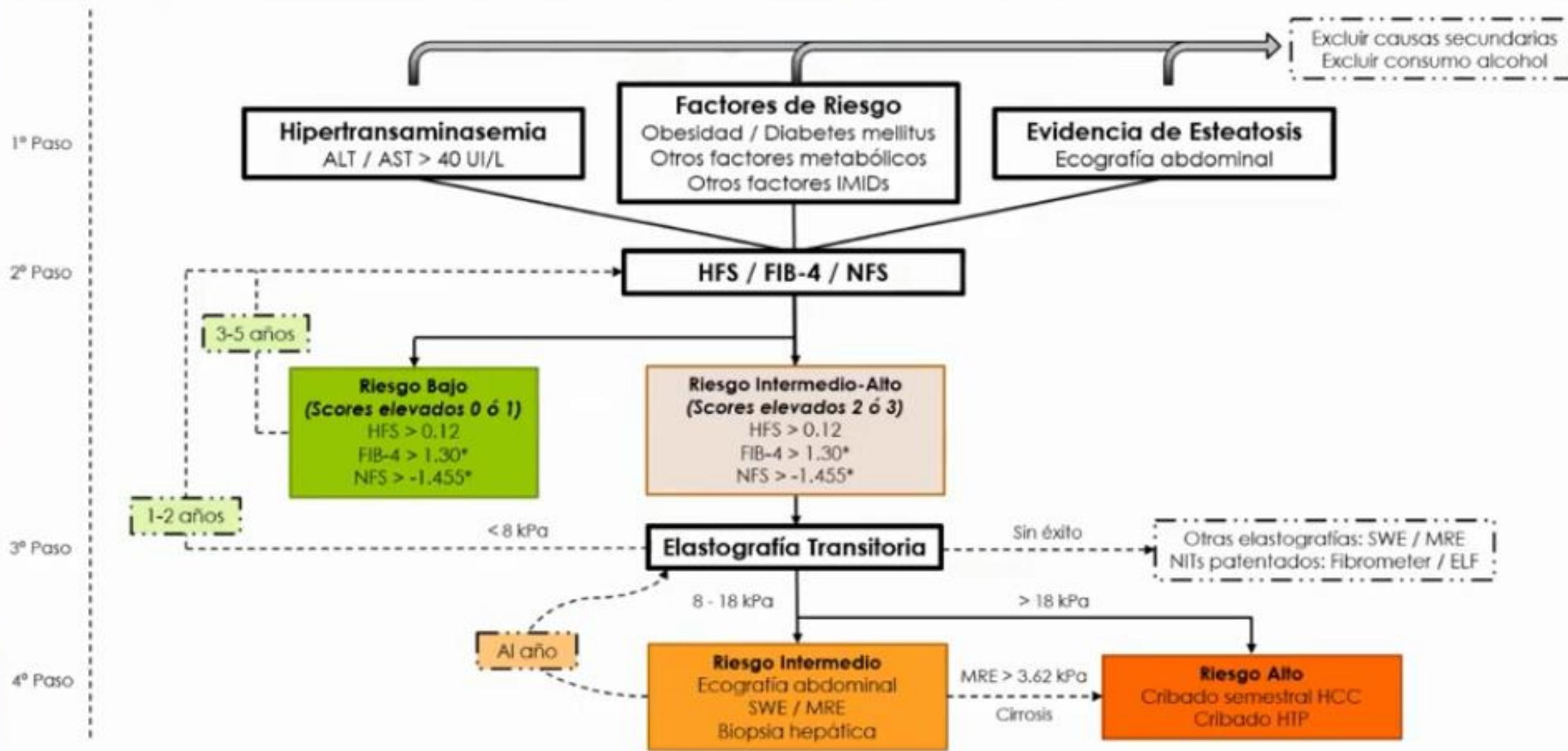


	S0 vs. S1-S3	S0-S1 vs. S2-S3	S0-S2 vs. S3*
AUC	0.823 (0.809-0.837)	0.865 (0.850-0.880)	0.882 (0.858-0.906)
Sensitivity	0.688 (0.600-0.750)	0.773 (0.690-0.838)	0.882 (0.765-0.956)
False negative rate (1-sensitivity)	0.312 (0.250-0.400)	0.227 (0.162-0.310)	0.118 (0.044-0.235)
Specificity	0.822 (0.761-0.897)	0.812 (0.749-0.879)	0.776 (0.720-0.821)
False positive rate (1-specificity)	0.178 (0.103-0.239)	0.188 (0.121-0.251)	0.224 (0.179-0.280)
Optimal cut-off, dB/m	248 (237-261)	268 (257-284)	280 (268-294)

Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF)



- Las técnicas de RM (imagen y espectroscopia) tiene una elevada capacidad diagnóstica y permiten cuantificar la grasa intrahepática de manera muy efectiva. Poco usada.



* FIB-4 > 2.00 y NFS > 0.12 si > 65 años

▶ TRATAMIENTO

▶ PÉRDIDA DE PESO, AL MENOS 10%:

- 1. DIETA

- 2. ACTIVIDAD FÍSICA

▶ Dieta hipocalórica 1200-1800kcal/día: ácidos grasos poliinsaturados, evitar carne roja, evitar fritos: basado en un patrón de dieta mediterránea .

▶ Abstinencia absoluta de bebidas alcohólicas.

▶ Actividad física :

○ Aeróbico: 150-200 min a la semana (repartido en 3 sesiones)

○ Anaeróbico: >2 veces por semana.

○ Produce una mejoría significativa de las alteraciones metabólicas y la esteatosis hepática

▶ Cirugía bariátrica IMC>40 o 35 y comorbilidades.

N=293 NASH proven patients

Low-fat hypocaloric diet + walking 200 min/week + questionnaire + Group sessions



52 weeks of lifestyle intervention



	5%	7%	10%
% Weight loss (WL)	5%	7%	10%
NASH-resolution	10%	26%	64%
FIBROSIS-regression	45%	38%	50%
STEATOSIS improvement	35%	65%	76%
% Patients achieving WL	70%	12%	9%



► FARMACOTERAPIA:

- ❖ Importante control de FACTORES DE RIESGO: como la diabetes que puede ser tanto causa como consecuencia de esteatosis hepática.
- ❖ A día de hoy no hay ningún tratamiento específico aprobado para esta enfermedad.
- ❖ 1. PIOGLITAZONA: Se ha demostrado resolución de esteatohepatitis, no de fibrosis.
- ❖ 2. ANÁLOGOS GLP-1:
 - LIRAGLUTIDE: mejoría de la esteatohepatitis e impide el empeoramiento de fibrosis hepática. También favorece la pérdida de peso.
 - SEMAGLUTIDE: muy buenos resultados en cuanto a mejoría de esteatohepatitis.

Esteatohepatitis no alcohólica

Recomendaciones de dieta y ejercicio durante 1 año

Reducir ingesta de calorías: 1200-1800 kcal/d o disminuir 500-700 kcal/d. Dietas recomendadas: Baja en grasa; Baja en carbohidratos; dieta Mediterránea. Composición de la dieta: Hidratos de carbono: Reducir consumo de azúcar
Evitar refresco; Carbohidratos complejos (40% de las calorías); Alto contenido en fibra. GRASAS: Reducir grasas saturadas y colesterol y aumentar n-3 FA y MUFA. Patrones dietéticos: a) Minimizar comida rápida; b) Preferir dieta Mediterránea
Actividad física: a) Aeróbica $\geq 3/w$ (150 min/w); b) Resistencia $\geq 2/w$; c) Minimizar sedentarismo (horas viendo TV)
Nutraceuticas: Altamente recomendado: Café; ácidos grasos omega 3.
Estrategias conductuales para mejorar adherencia: Programa de intervención en estilo de vida; sesiones de alta intensidad; monitorización constante de la actividad física y la ingesta; mejora de la autoestima; objetivos de pérdida de peso realistas; negociar la dieta y la actividad física; mejora continua en la composición de la dieta.

Calcular NASH-RES al año
<http://www.aeeh.es/calculadora/NASHRES/>

< 46.15

Indicar
tratamiento
farmacológico

46.15-69.72

Considerar
tratamiento
farmacológico

> 69.72

Mantener
intervención en
estilo de vida

Si IMC ≥ 35 kg/m² valorar cirugía
bariátrica/endoscopia de la obesidad

IDEAS CLAVE:

- ▶ Esteatosis hepática (acumulación de lípidos en >5% hepatocitos): una enfermedad cada vez más prevalente.
- ▶ En pacientes con factores de riesgo: hipertransaminasemia, DM, obesidad o esteatosis en ecografía: REALIZAR BIOMARCADORES (¿ qué probabilidad de que tenga fibrosis?).
- ▶ CAP>248: Alta probabilidad de esteatosis hepática.
- ▶ FibroScan: alta precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis.
- ▶ Manejo terapéutico: PÉRDIDA DE PESO: dieta mediterránea y actividad física.

MUCHAS GRACIAS!!!!