

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON MASLD

GUSTAVO ADOLFO MELLIZO MOLINA

RESIDENTE DE PRIMER AÑO DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

CASTILLA Y LEÓN – 29/ABRIL/2024

NUEVA NOMENCLATURA PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA (SLD)

- Enfermedad de hígado graso no relacionada con el alcoholismo (NAFLD) y Enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) por Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).
- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) por esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH).
- Enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD).
- MetALD: enfermedad hepática relacionada con el alcohol asociada a disfunción metabólica (20-50 g/día, 140-210 g/semana para mujeres y 30-60 g/día, 350-420 g/semana para hombres).

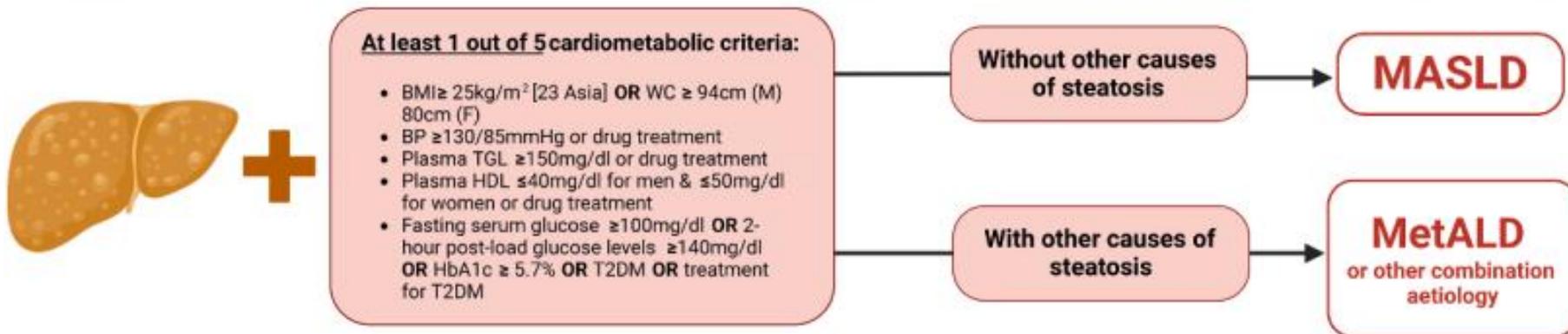
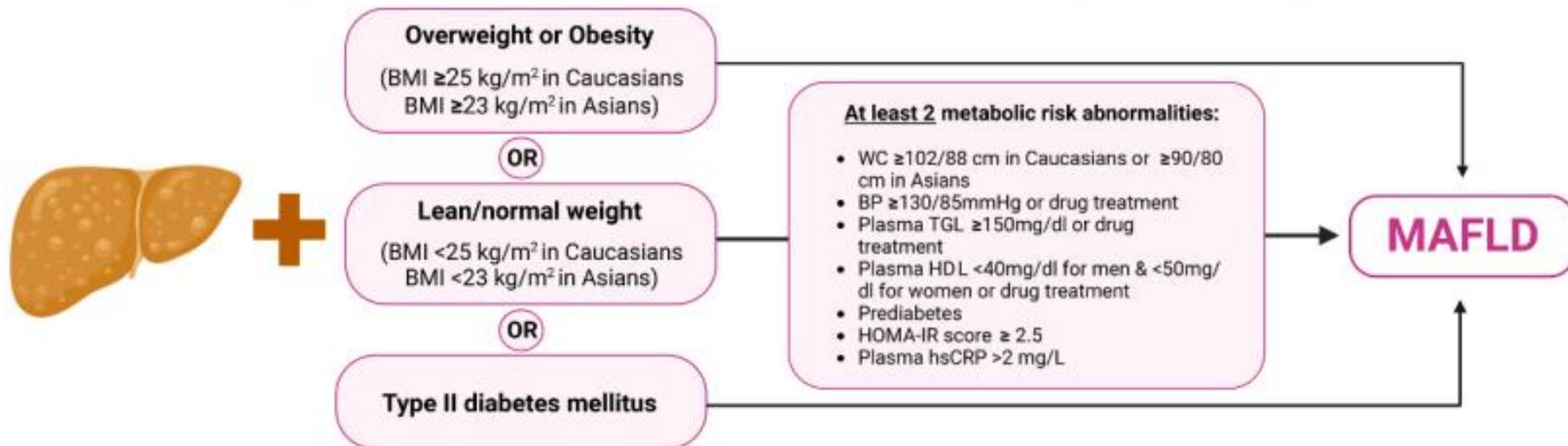
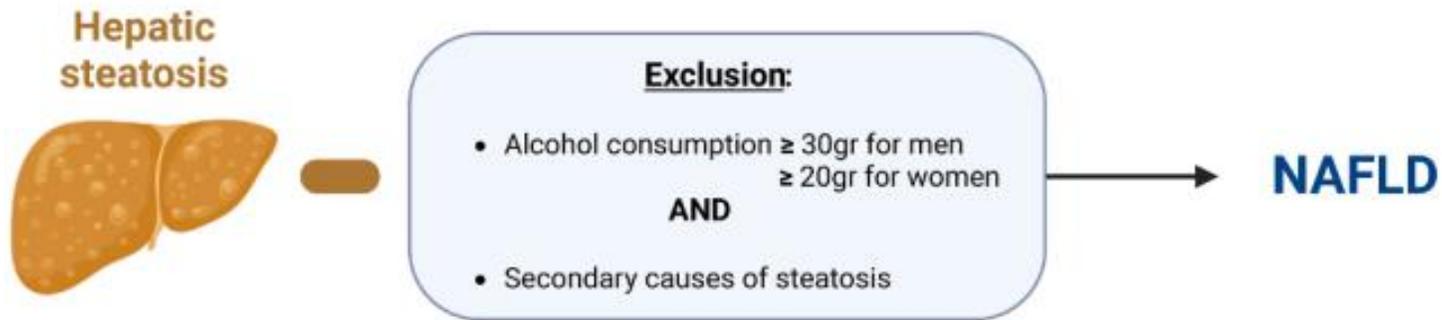


Table 1New nomenclature for steatotic liver disease³.

Steatotic Liver Disease (SLD) ^a
1. MASLD: Metabolic dysfunction associated Steatotic Liver Disease: ≥1 of 5 cardio-metabolic risk factors ^b daily alcohol ≤20 g for females, ≤30 g for males no other specific aetiology for SLD (see 4.)
2. MetALD (Metabolic dysfunction Associated Alcohol-related Liver Disease) ≥1 of 5 cardiometabolic risk factors ^b daily alcohol 20–50 g for females, 30–60 g for males no other specific aetiology for SLD (see 4.)
3. Alcohol-related Liver Disease (ALD) daily alcohol >50 g for females, >60 g for males
4. Specific Aetiology SLD Drug-Induced Liver Injury (DILI) Monogenetic diseases (e.g. lysosomal acid lipase deficiency), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism) Miscellaneous (e.g. hepatitis C, malnutrition, coeliac disease)
5. Cryptogenic SLD

^a Steatosis in liver histology, radiologic imaging, or transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter (CAP).

^b Cardio-metabolic risk factors: 1. overweight-obese 2. Glucose intolerance or (treated) type 2 diabetes 3. (treated) hypertension 4. Hypertriglyceridemia, 5. Low plasma HDL-cholesterol or lipid lowering treatment.

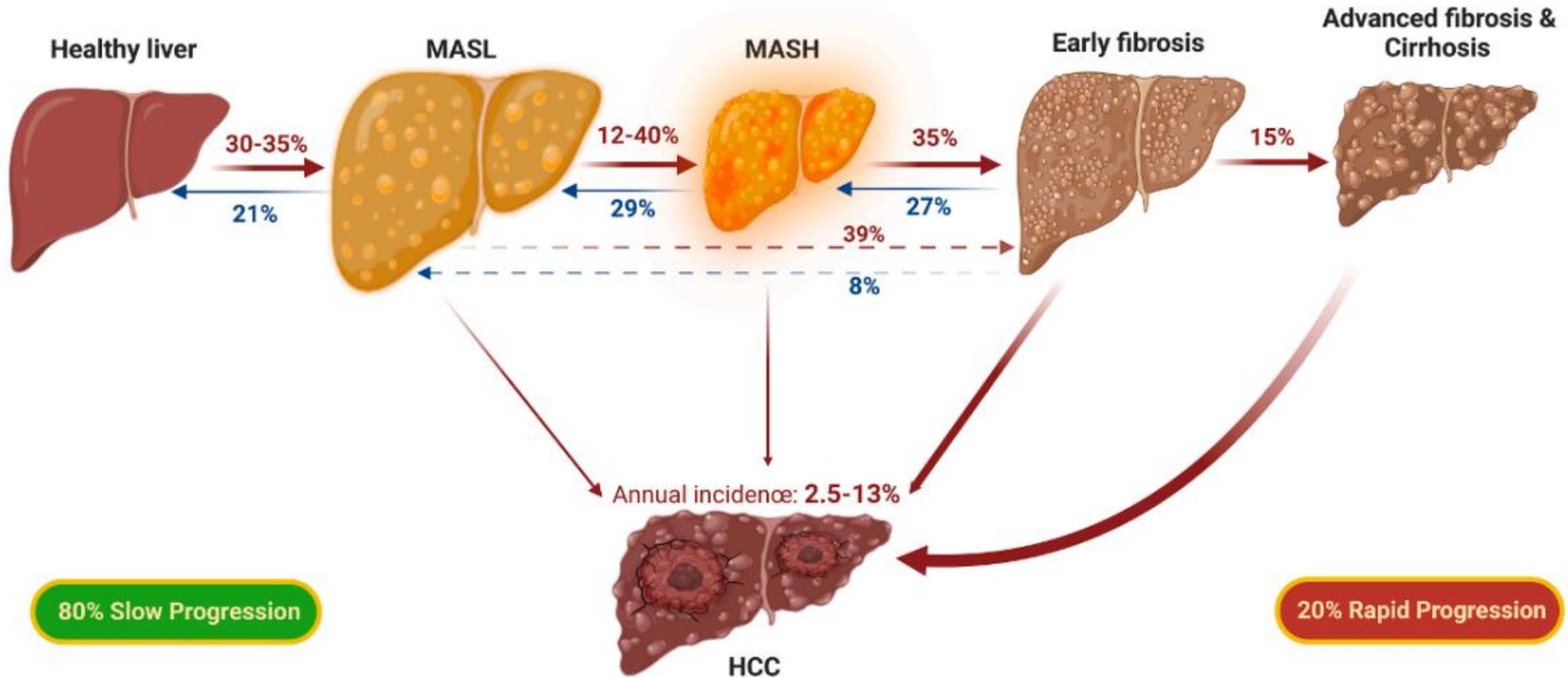
ALGUNOS DATOS EPIDEMIOLOGICOS

- Prevalencia global estimada de 32% y una de las primeras causas de morbimortalidad relacionada al hígado. Aunque difiere por regiones (tasas de obesidad, genética, influencias socioeconómicas).
- Tasa de incidencia de 46 por 1000 personas-año (PY).
- El sobrepeso y la obesidad tienen 3 veces mayor riesgo de desarrollar MASLD.
- Peso adecuado tiene aproximadamente un 5% de riesgo de desarrollar MASLD.

ESPECTRO HISTOLÓGICO

- 12-40% de pacientes con MASL progresar a MASH de 8-18 años.
- De 8-13 años el 15% de los pacientes con MASH y fibrosis temprana progresan a cirrosis y/o descompensación hepática.
- 7% de MASLD con cirrosis compensada desarrollan HCC en 10 años.

Natural history of MASLD



FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS

- Genéticos:
 - Los hispánicos tienen alta susceptibilidad de desarrollar MASLD, los europeos intermedia y los afroamericanos baja.
 - Variación genética específica en los genes PNPLA3, TM6SF2 y HSD17B13.
- Obesidad visceral: desarrollo inicial y progresión por disfunción del tejido adiposo (impacto en la sensibilidad de insulina, niveles altos de citoquinas, secreción alterada de adipocinas y acumulación de lípidos lipotóxicos).
- DM2 y resistencia a la insulina: relación bidireccional con MASLD (progresión y desarrollo de la fibrosis).

FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS

- Disbiosis intestinal: la traslocación bacteriana y la introducción de sustancias derivadas de las bacterias a la circulación portal puede activar cascadas proinflamatorias y causar fibrogénesis.
- Los pacientes con MASH han mostrado niveles elevados de ácidos biliares fecales y aumento de la síntesis de ácidos biliares.
- El receptor Farnesenoide X es un receptor nuclear regulador de los ácidos biliares, inhibe la producción de AB y la gluconeogénesis mientras que promueve la síntesis de glicógeno y proteínas

FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS

- Dieta y consumo de alcohol:
 - Elevados niveles de fructosa, grasa y colesterol en la dieta pueden influenciar la progresión de la MASLD (más que la obesidad).
 - Rol protector de la dieta mediterránea.
 - No hay cantidad segura del consumo de alcohol.

PREDICTORES DE MORTALIDAD Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

- Todos los estados histológicos de la MASLD se asocian con una alta mortalidad en general y esta asociación sigue un patrón dependiente de la gravedad de la enfermedad.
- Alto riesgo de ECV, HCC y cirrosis.
- El estadio de la fibrosis representa el predictor de la mayoría de los peores resultados en pacientes con MASLD.

COMPLICACIONES

- Enfermedad hepática terminal.
- HCC: MALSD/MASH factor de riesgo predominante para HCC.
- Pacientes con MASLD tienen una prevalencia e incidencia más altos de ECV.
- Cánceres extrahepáticos.

PRUEBAS NO INVASIVAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- Biopsia hepática: gold estándar para el diagnóstico de MASH y para estadificar la fibrosis.
- Ecografía: sensibilidad 85%, especificidad 94%. Descienden a medida que el IMC aumenta.
- Fibroscan CAP: módulo parámetro de atenuación controlada.
- TC sin contraste: Puede valorar cualitativamente la esteatosis usando el bazo como órgano de referencia.
- Fracción de grasa por densidad de protones estimada por RM (MRI-PDFF): Gold estándar para la evaluación y cuantificación de esteatosis hepática.

PRUEBAS NO INVASIVAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- Analíticas sanguíneas:
 - Que sean normales no excluyen la presencia de MASLD, MASH o fibrosis.
- Scores para el diagnóstico de esteatosis:
 - Índice de hígado graso (FLI): IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos y GGT. Detecta la esteatosis pero no su severidad.
 - Score de grasa hepática de la NAFLD (LFS): AST, ALT, insulina en ayuno, DM2 y síndrome metabólico.
 - Índice de esteatosis hepática (HSI): ALT, AST, IMC, DM2, género y ecografía como referencia.
- Subóptima especificidad, solo se usan para grandes estudio epidemiológicos.

PRUEBAS NO INVASIVAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- Fibroscan-AST (FAST): LSM (rigidez hepática), CAP y AST.
- Score basado en RM y suero (MAST): MRI-PDFF, elastografía por RM y AST sangre.
- Índice de NASH fibrótico (FNI): AST, HDL y HbA1c: Alta sensibilidad y VPN. Identifica a pacientes sin MASH fibrótico y reduce la necesidad de derivación a especialistas hepáticos.

PRUEBAS NO INVASIVAS PARA VALORAR LA FIBROSIS

- Marcadores séricos:
 - FIB-4 y NFS (Score de fibrosis NAFLD) se usan para descartar fibrosis avanzada. Se motiva su uso para identificar paciente de alto riesgo de fibrosis avanzada que deber ser referidos a especialistas.
 - Marcadores directos: prueba ELF (fibrosis hepática mejorada). Usar un enfoque en dos pasos con FIB-4 seguido de ELF solo a pacientes con resultados indeterminados de FIB-4.
 - Las guías EASL y de la AASLD recomiendan: Pacientes con riesgo de MASLD con FIB-4 o NFS altos y pacientes con FIB-4 intermedio con un fibroscan o ELF altos, deben ser derivados a especialistas.

PRUEBAS NO INVASIVAS PARA VALORAR LA FIBROSIS

- Elastografía hepática:
 - Elastografía ecográfica: VCTE (fibroscan): <8kPa descarta cACLD, >12kPa diagnostica cACLD.
 - MRE.

TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO

- Evitar grasas saturadas, procesados, bebidas endulzadas, azúcares de fácil absorción y carbohidratos al alto índice glucémico (la fructosa aumenta el riesgo de MASLD y fibrosis).
- Restricción calórica que induzca un balance energético negativo.
- Estilo de vida y el manejo de comorbilidad metabólicas.
- Consumo de alcohol.
- Dieta mediterránea y consumo de café.
- Cirróticos están en riesgo de sarcopenia.

TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO

- Agonistas PPAR (familia de receptores nucleares que regulan procesos metabólicos):
 - Pioglitazona: No tiene recomendación formal para tratar MASH.
 - panPPAR: Lanifibranor tiene propiedades antiinflamatorias y antifibróticas en estudios preclínicos.
- GLP-1: liraglutida, semaglutida. Son seguros de usar en MASH.
- Tiromiméticos:
 - THR-beta: su agonismo ha mostrado un impacto positivo en el metabolismo de lípidos hepáticos. Resmetirom.

TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO

- Análogos del factor de crecimiento de fibroblasto 21 (FGF21):
Pegozafermin.
- Otros:
 - Vitamina E: agente antioxidante recomendado para el tratamiento MASH, sin efecto en la fibrosis.
 - Ácido obeticolico: actividad agonista en el receptor farsenoide X, mejoría de la fibrosis, efecto antifibrótico.
 - Tratar comorbilidades como la hiperlipemia y manejar los FRCV.

BIBLIOGRAFÍA

- Karel J. van Erpecum, Laurens A. van Kleef, Ulrich Beuers y Robert J. de Knegt: The new international nomenclature for steatotic liver disease: One step forward towards enhanced awareness for healthier life. *European Journal of Internal Medicine*, 2023-11-01, Volumen 117, Páginas 1-2.
- Karel J. van Erpecum y George N. Dalekos: New horizons in the diagnosis and management of patients with MASLD. *European Journal of Internal Medicine*, 2024-04-01, Volumen 122, Páginas 1-2.
- Vasileios Lekakis y George V. Papatheodoridis: Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *European Journal of Internal Medicine*, 2024-04-01, Volumen 122, Páginas 3-10.
- Mirko Zoncapè, Antonio Liguori y Emmanuel A. Tsochatzis: Non-invasive testing and risk-stratification in patients with MASLD. *European Journal of Internal Medicine*, 2024-04-01, Volumen 122, Páginas 11-19.
- Angelo Armandi y Elisabetta Bugianesi: Dietary and pharmacological treatment in patients with metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease. *European Journal of Internal Medicine*, 2024-04-01, Volumen 122, Páginas 20-27.