

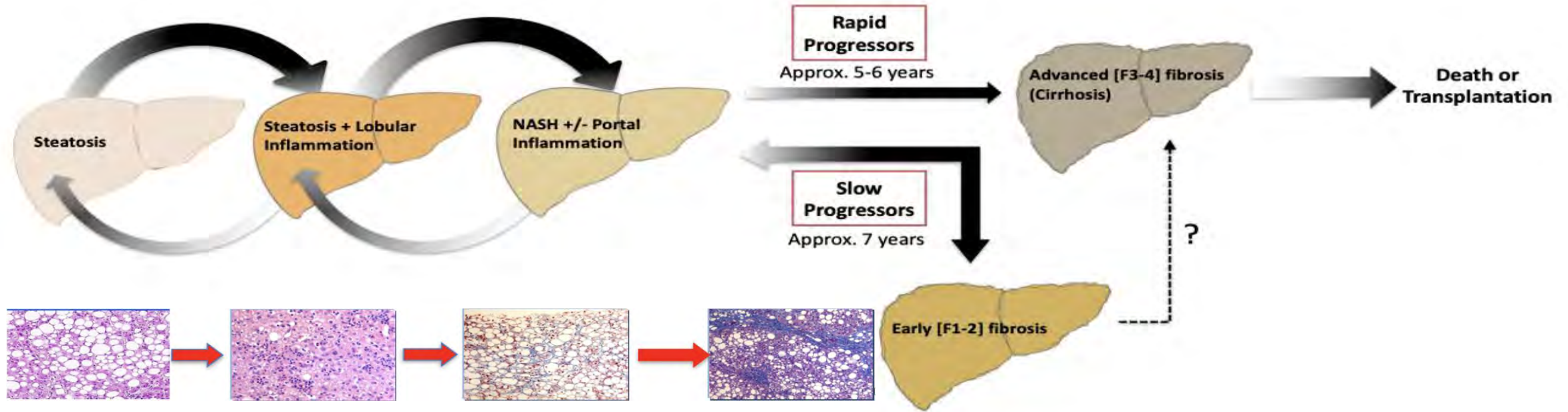


**Manejo de cirrosis relacionada con NAFLD .
¿Se aplican los mismos objetivos terapéuticos?**

Javier Crespo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Una enfermedad muy heterogénea



Fibrotic phase

Comorbilidades metabólicas

- Diabetes mellitus
- Resistencia a la insulina
- Dislipemia
- Obesidad
- Hipertensión arterial

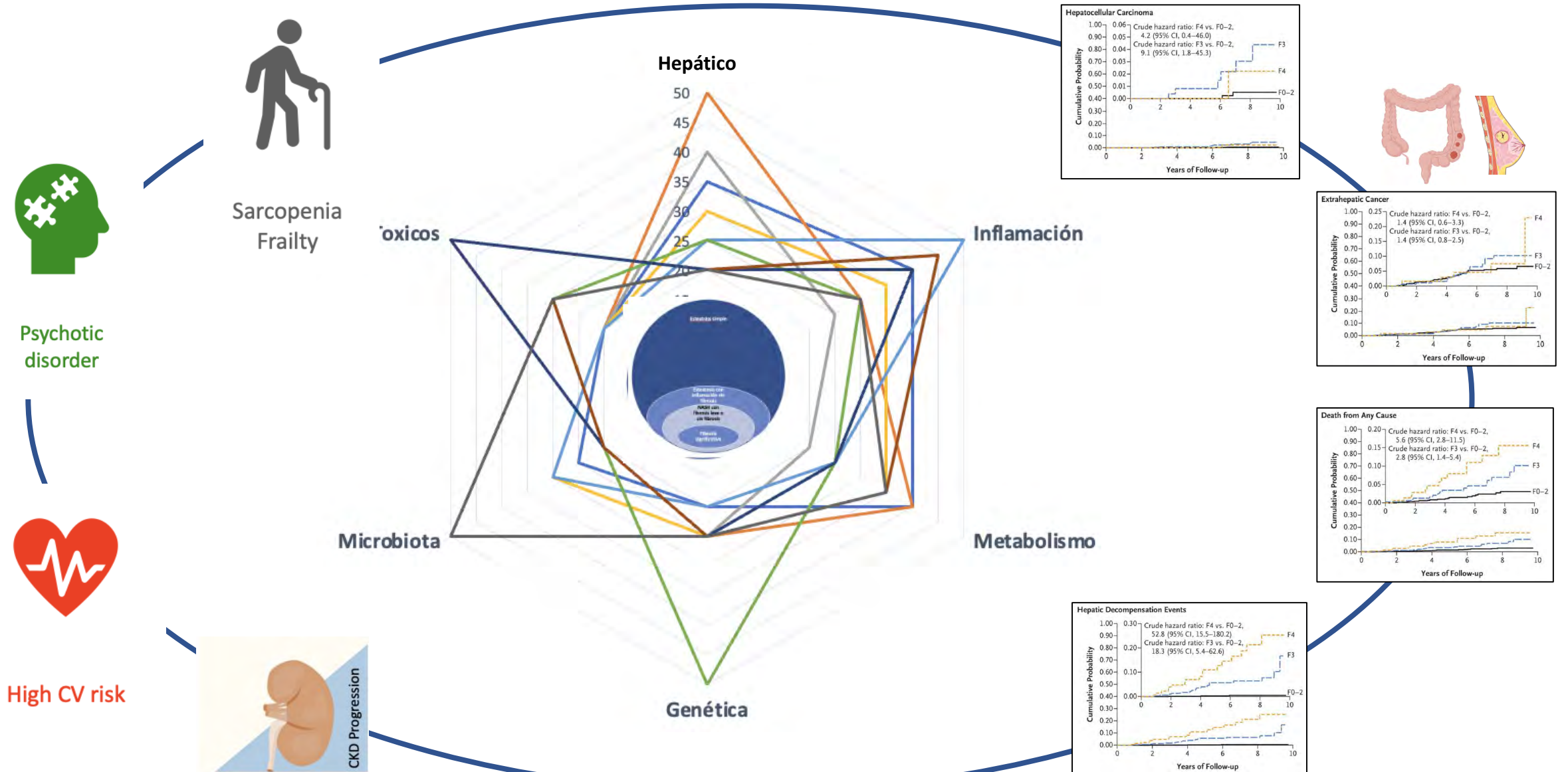
Factores genéticos

- PNPLA3
- TM6SF2
- GCKR
- MBOAT7
- **HSD17B13**

Factores medioambientales

- Fructosa
- Colesterol
- Alcohol
- **Ejercicio**
- **Café**

Una enfermedad muy heterogénea



Algunas peculiaridades de la cirrosis relacionada con NAFLD que la hacen diferente del NAFLD no cirrótico

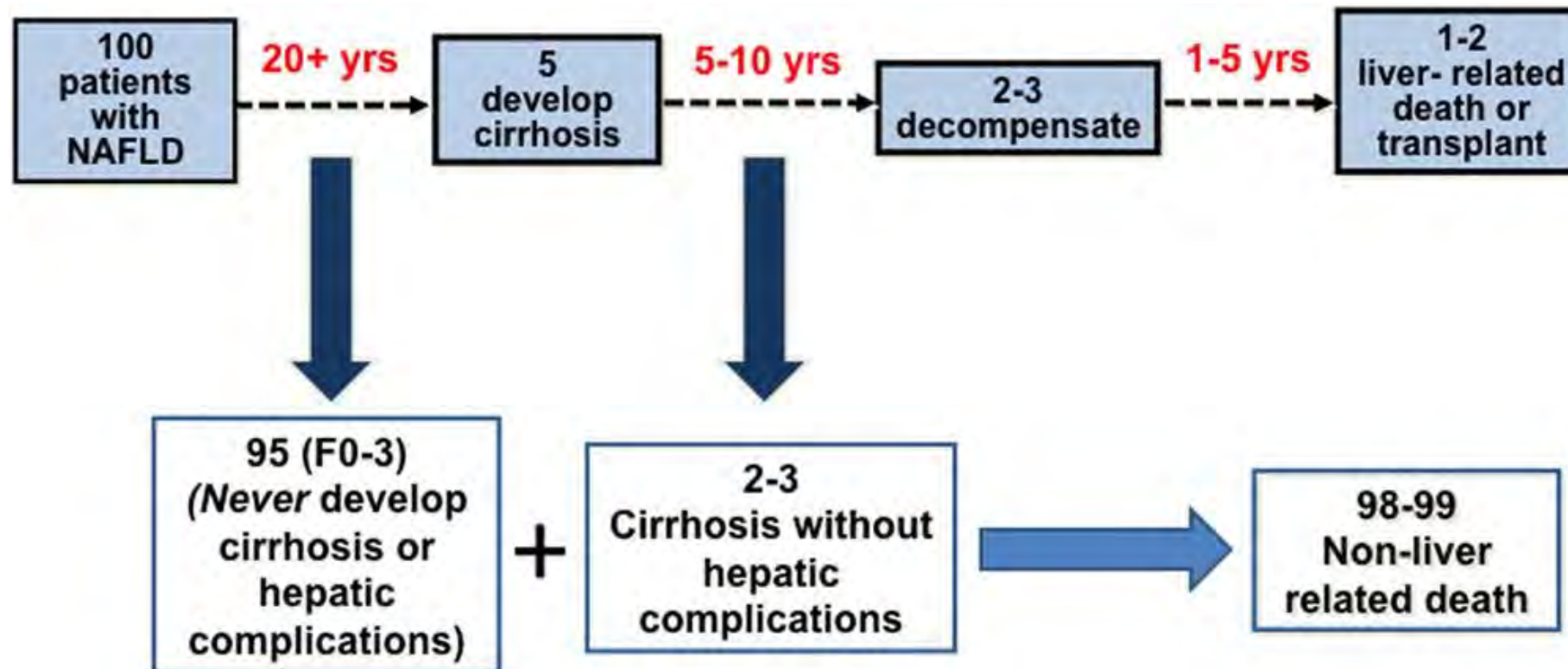
Historia natural de la cirrosis relacionada con NAFLD

Peculiaridades de la historia natural en la cirrosis relacionada con NAFLD

Autor y año	Tipo de estudio	N	Años seguimiento	Descompensación
Sanyal <i>et al</i> ; 2006	Prospectivo	74	12	No especifican el % global de descompensación (14% ascitis)
Bhala <i>et al</i> ; 2011	Retrospectivo	247	7,1	7,7% (global). Más en F4 (N=129), pero no se especifica
Angulo <i>et al</i> ; 2015	Retrospectivo	18	12,6	23,5 %
Hagström <i>et al</i> ; 2017	Retrospectivo	20	19,9	45% se descompensaron
Vilar-Gomez <i>et al</i> ; 2018	Prospectivo	299	5,5	44% se descompensaron
Sanyal <i>et al</i> ; 2019	EC fase 2b	258	2,6	15,1-19% se descompensaron
García-Tsao <i>et al</i> ; 2020	EC fase III	201	0,92	6,8-7,3% se descompensaron
Calzadilla-Bertot <i>et al</i> ; 2021	Retrospectivo	299 /244	5,1 / 5,4	Derivation cohort: 27% / Validation cohort: 54%
Sanyal <i>et al</i> ; 2021	Prospectivo	167	4	11,1% se descompensaron
Allen <i>et al</i> ; 2022	Retrospectivo	104	4	32,7% se descompensaron (incluye TH, CHC e ictericia)
Bassegoda <i>et al</i> ; 2022	Retrospectivo	449	3,25	28% se descompensaron

Riesgo anual de descompensación: 1,9-8,8%

Etiología viral y alcohol: 4-12%



1. Cardiovascular
2. Neoplasias no hepáticas

Vilar-Gómez *et al*; 2018

	HR (95% IC)	p
DM tipo II	2,82 (1,54-5,15)	<0,01
INR	4,34 (1,41-13,33)	0,01
Bilirrubina, mg/dl	1,7(1,4-2,1)	<0,01
Albúmina, g/dL	0,47 (0,26-0,88)	0,01
AST/ALT	1,56 (1,03-2,98)	0,03
Plaquetas x 10 ⁹	0,98 (0,97-0,99)	0,01
Varices	1,99 (1,16-3,05)	0,01

Allen *et al*; 2022

Co-variate (unit)	HR (95% CI)	p value
Age (decade)		
Female sex		
BMI (1 kg/m ²)		
Albumin (1 mg/dl)	0.26 (0.16–0.42)	<0.001
Platelets (10 ⁹)		
Total bilirubin (1 mg/dl)	1.27 (1.00–1.61)	0.04
INR		
Non-bleeding varices	3.4 (1.96–5.94)	<0.001
Creatinine (0.1 mg/dl)		
Diabetes mellitus	3.2 (1.06–9.60)	0.03

Sanyal *et al*; 2019

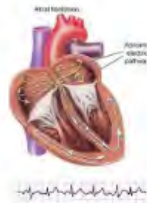
Predictor	Invasive Model		Noninvasive Model		Invasive and Noninvasive Model	
	HR (95% CI)	P-Value	HR (95% CI)	P-Value	HR (95% CI)	P-Value
HVPG, per mmHg	1.15 (1.09, 1.21)	<0.001	—	—	1.11 (1.05, 1.18)	<0.001
Albumin, per g/L	—	—	0.21 (0.10, 0.43)	<0.001	0.20 (0.10, 0.41)	<0.001
Alkaline phosphatase, per 10 U/L	—	—	1.06 (1.02, 1.10)	0.005	—	—
MELD	—	—	1.16 (1.04, 1.29)	0.007	—	—
Model c-s tatic (SE)	0.71 (0.049)		0.75 (0.031)		0.76 (0.041)	

Peculiaridades de la historia natural en la cirrosis relacionada con NAFLD. **Riesgos competitivos.**

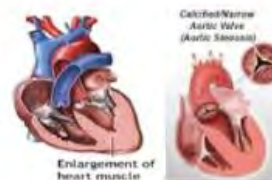
Riesgo eventos CV (fatales y no fatales)



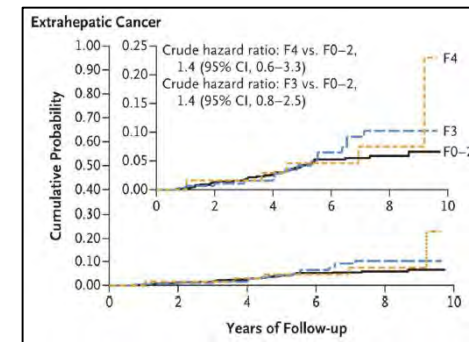
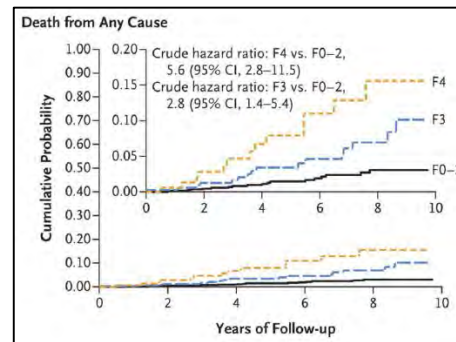
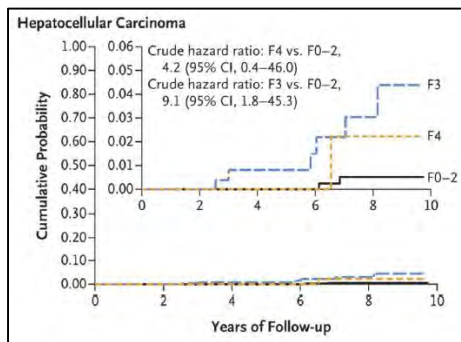
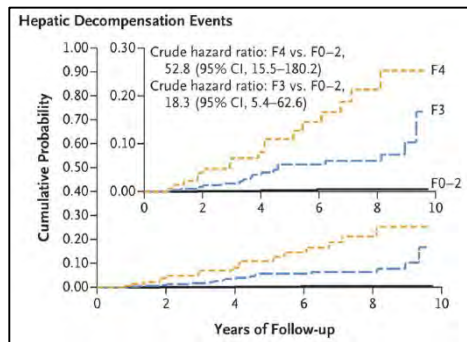
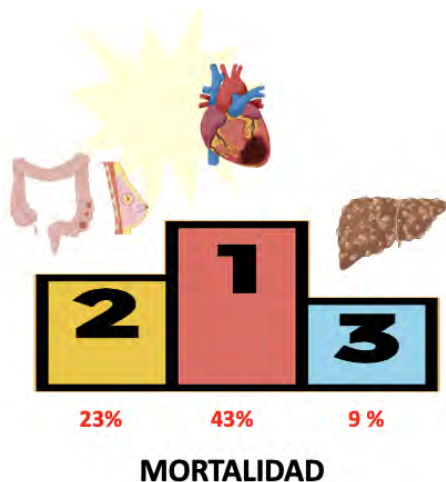
- AC x FA
- Tostornos ritmo



- Disfunción diastólica
- Esclerosis Ao



- Calcificación coronaria
- Rigidez arterial
- Íntima-media carótida
- Disfunción endotelial



Peculiaridades histológicas en la cirrosis relacionada con NAFLD

Peculiaridades histológicas en la cirrosis relacionada con NAFLD

Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis...
 N=108 mean follow-up 6.6 years

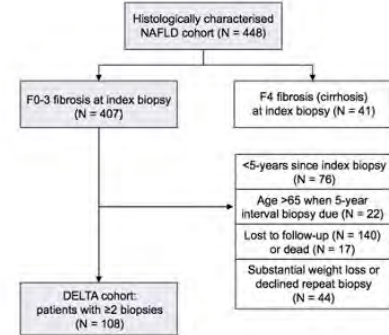
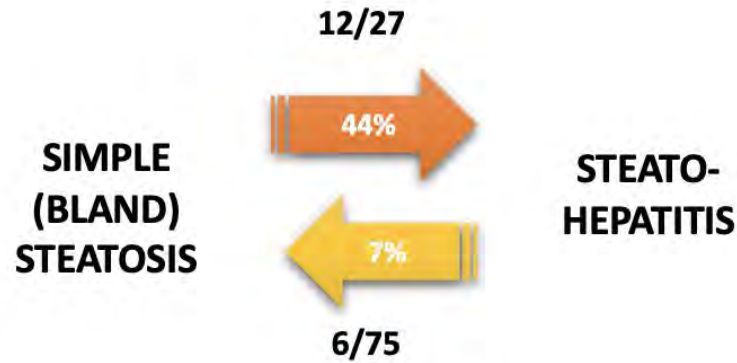
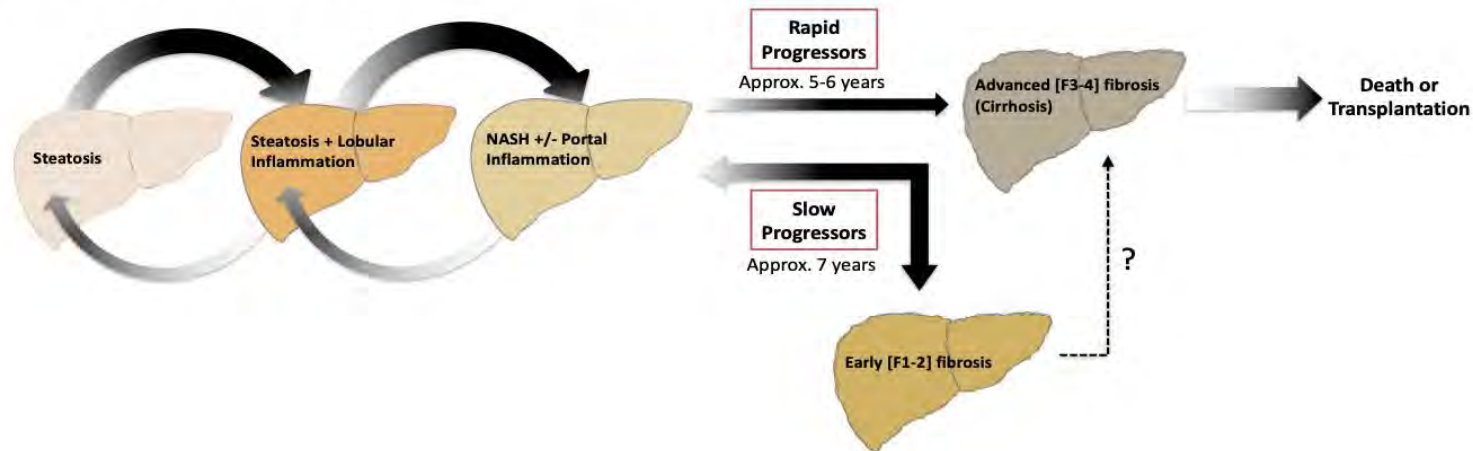


Fig. 1. DELTA study CONSORT diagram.



McPherson S et al. J Hepatol 2015

Dynamic changes: steatosis, steatohepatitis & fibrosis



'Dynamic' steatotic/steatohepatic phase

Fibrotic phase

Pathologist	Minority call	Digital image #									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	1/10	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	NASH	NASH
B	3/10	Not NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH
C	2/10	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH
D	2/10	Not NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	NASH
E	1/10	NASH	Not NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	NASH
F	1/10	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	NASH
G	2/10	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH	NASH
H	7/10	Not NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH	Not NASH
I	2/10	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH
Concordance		6/9	7/9	8/9	7/9	9/9	5/9	7/9	6/9	6/9	7/9
		NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	NASH	Not NASH	Not NASH	NASH

Fig. 5. Comparison of 'non-NASH NAFL' vs. 'NASH' diagnostic call by pathologist and image. Table cells are coloured blue through to red as a heat map indicating the relative number of ballooned hepatocytes identified by each pathologist (dark blue denotes cases for which a given pathologist has indicated that no ballooned hepatocytes were present at Phase 1. Colour changes through light blue to white and then red as the number of ballooned cells identified increases, with darker red indicating that many ballooned cells were seen). The non-NASH NAFL vs. NASH diagnosis at Phase 2 made independently by each pathologist is shown, along with the degree of concordance for this decision (as a fraction out of 9 pathologists) and the majority decision for each digital image. Where NASH is shown in red text, this denotes a NASH diagnosis call by a pathologist at Phase 2 despite previously reporting that no ballooned hepatocytes were present in the digital image during Phase 1. NAFL, non-alcoholic fatty liver; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

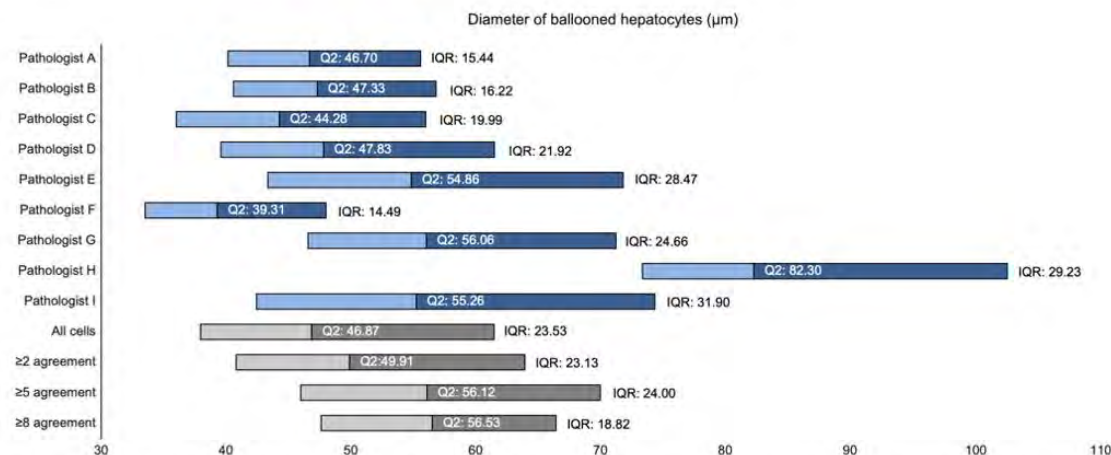
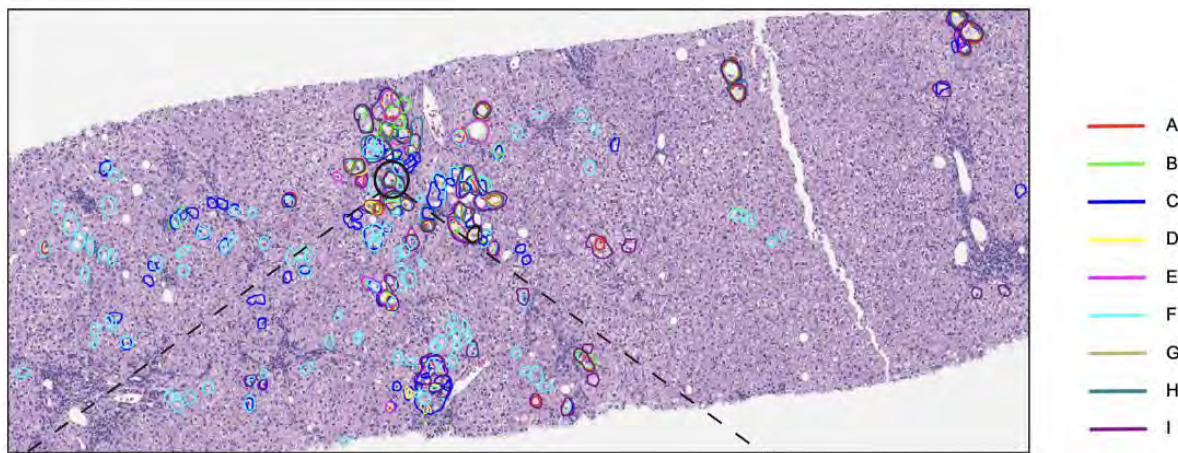
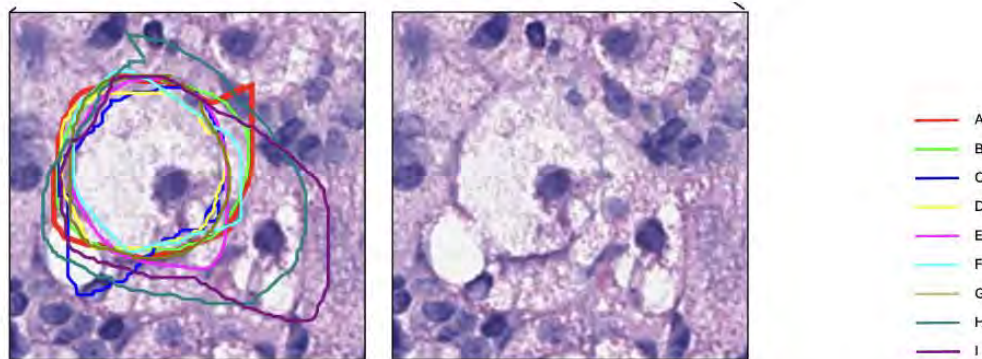
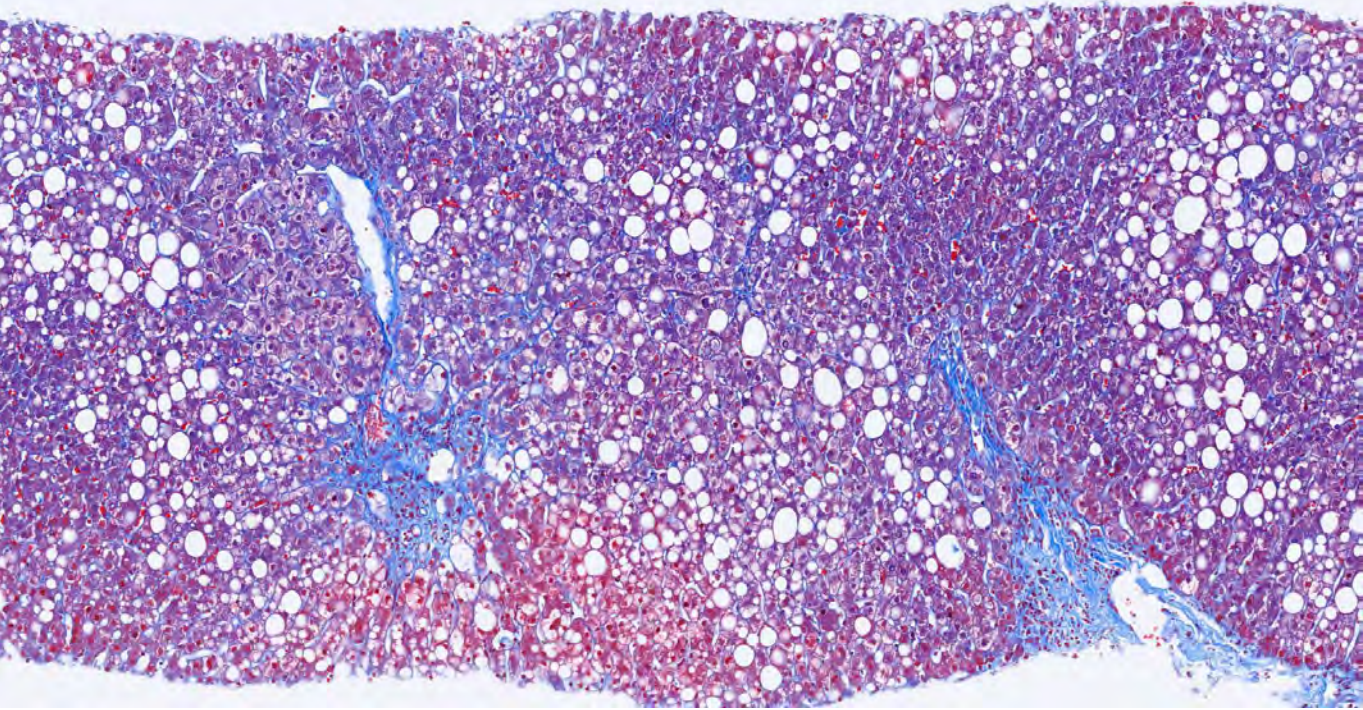
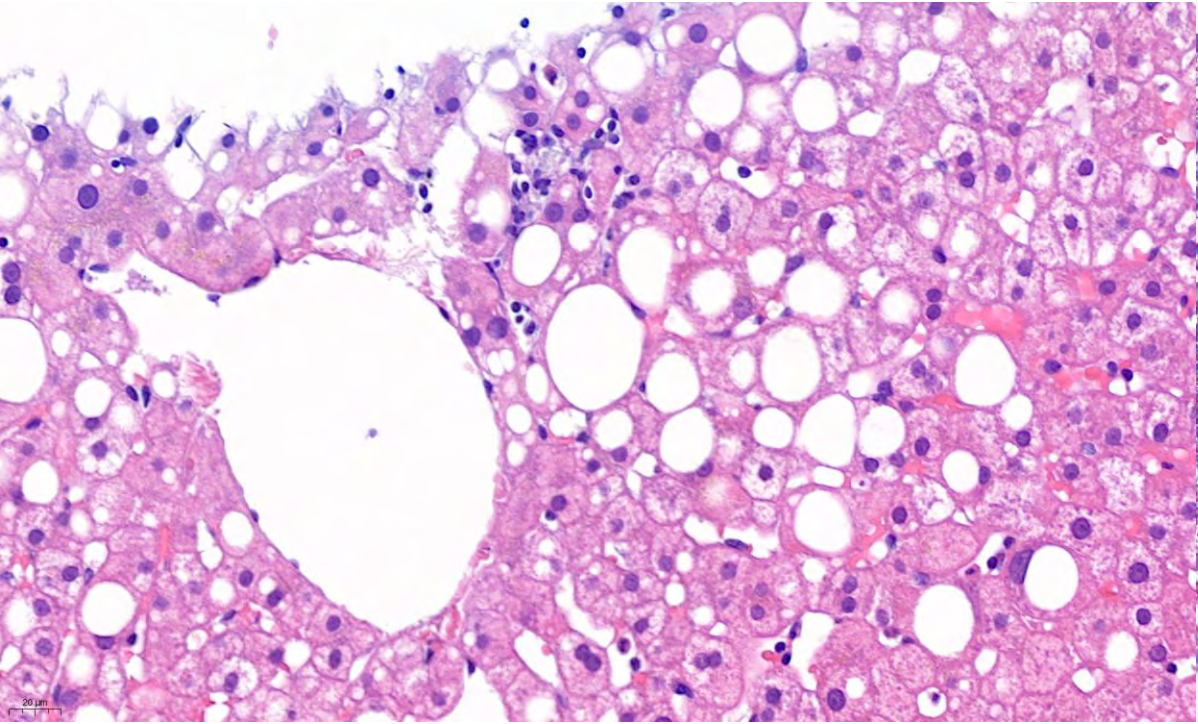
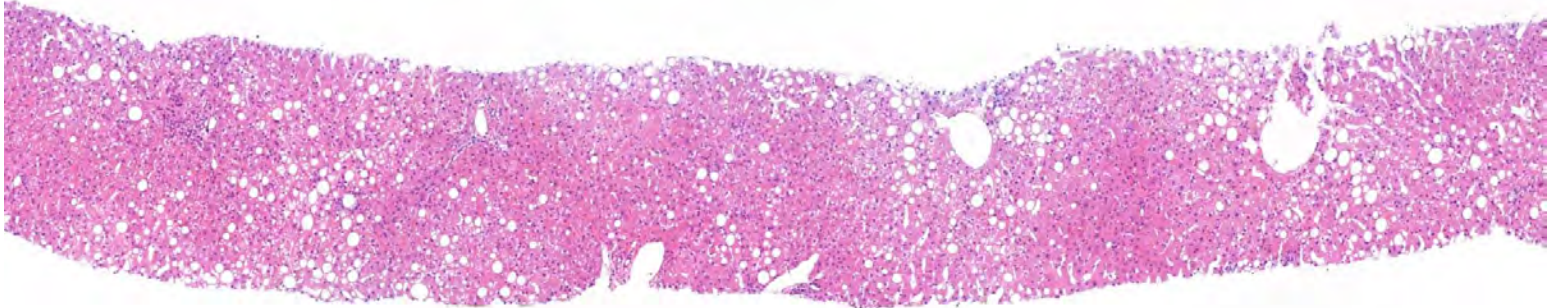
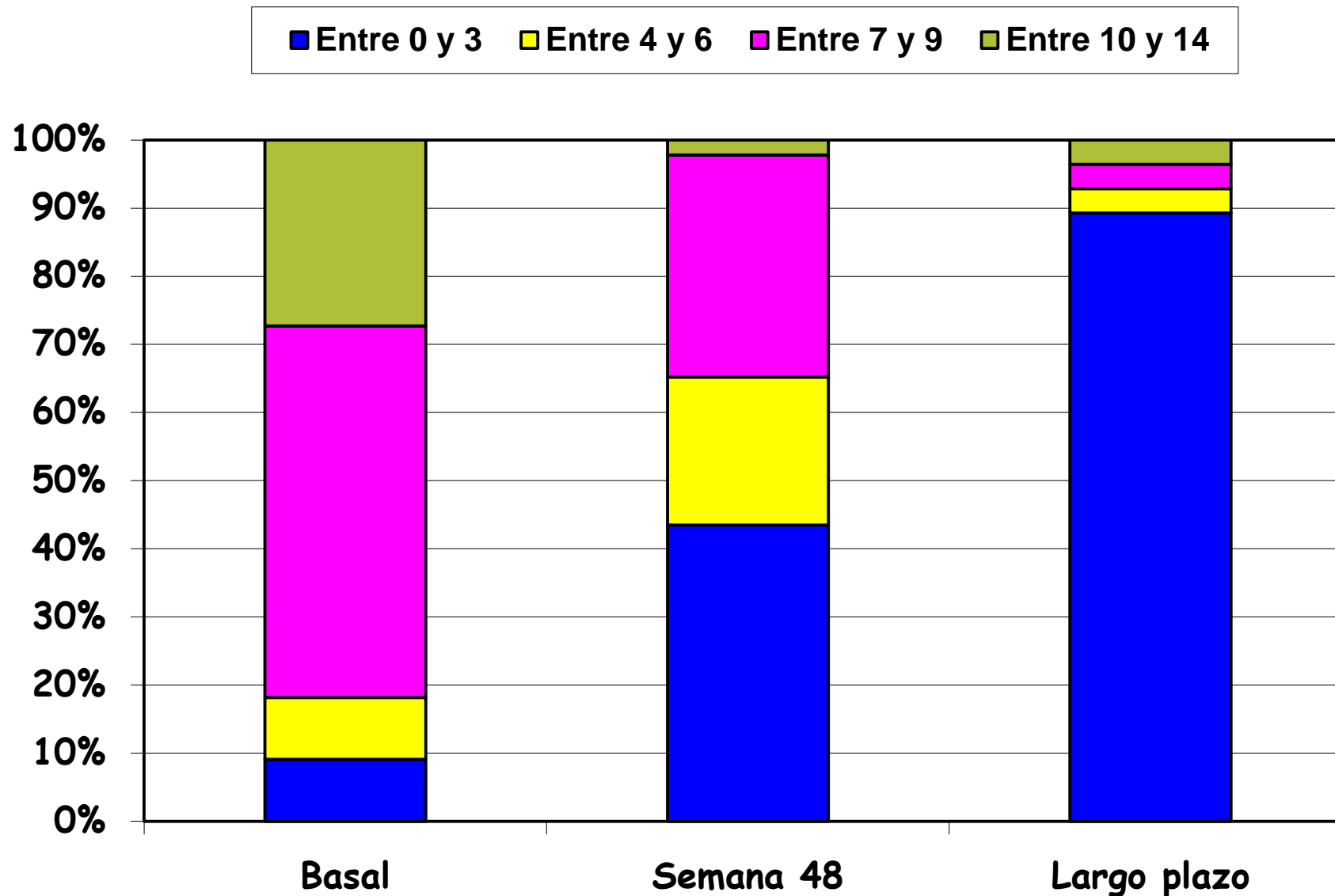


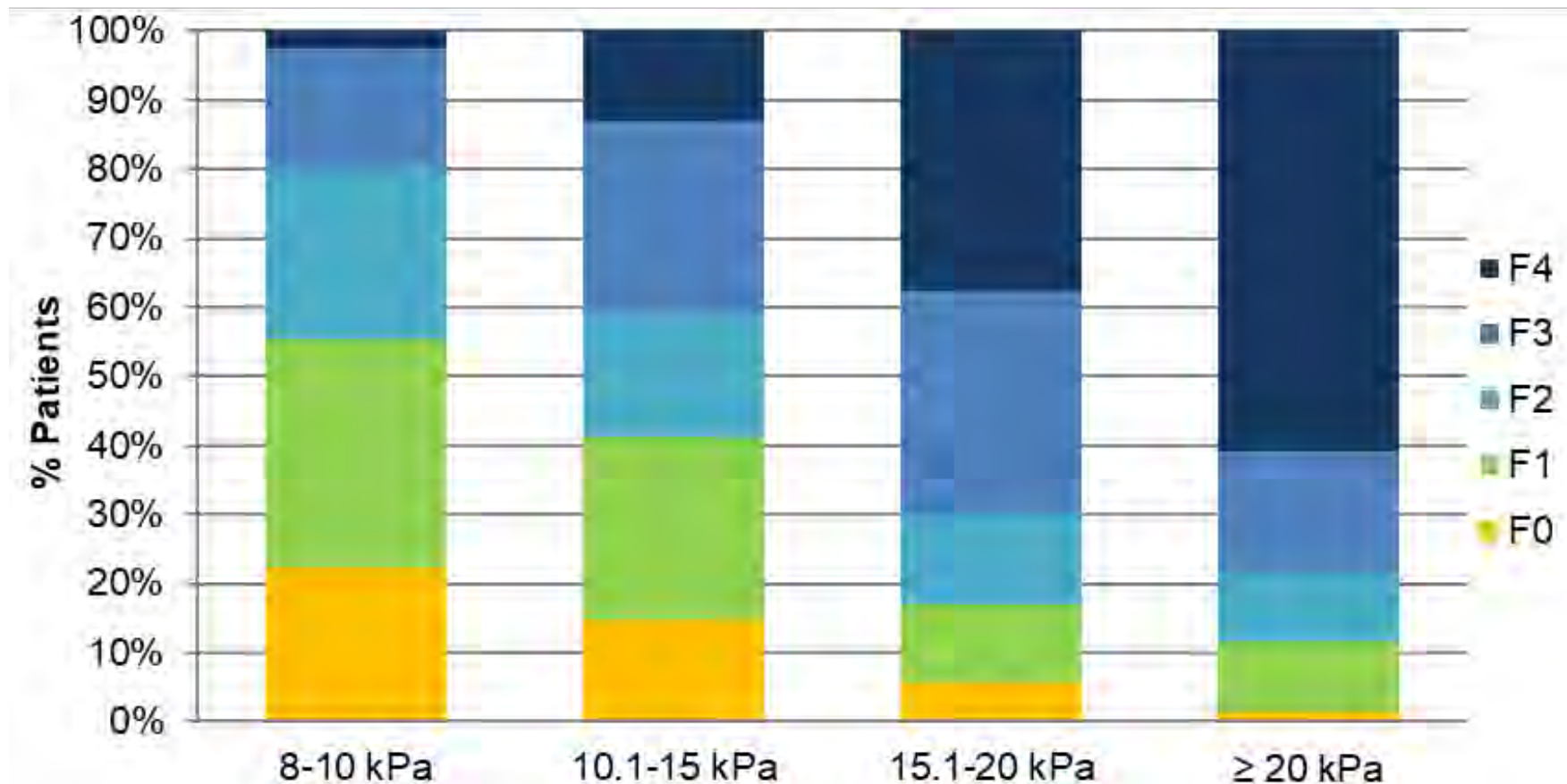
Fig. 4. Ballooned hepatocyte diameter by pathologist. Chart based on the lower quartile, median and upper quartile of the 9 pathologists and their agreements after removing large clusters. The median and IQR of all ballooned hepatocytes identified by each pathologist.

Peculiaridades histológicas en la cirrosis relacionada con NAFLD



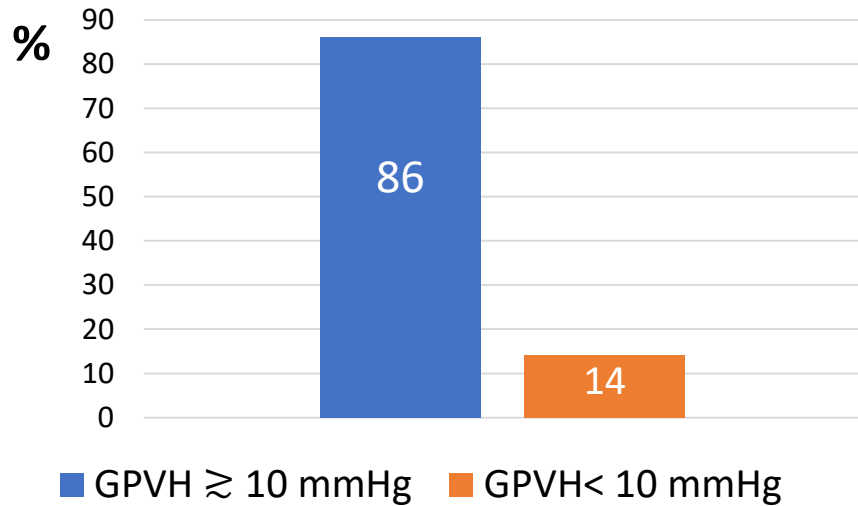


The proportion of patients with advanced fibrosis increased at each LSM interval, but even at the highest interval (LSM ≥ 20 kPa), there was a substantial proportion of patients without cirrhosis (39%).



Peculiaridades de la hipertensión portal en la cirrosis relacionada con NAFLD

Particularidades en la hipertensión portal en la cirrosis relacionada con NAFLD



- 1 de cada 7 pacientes (**14%**) que se descompensaron tenían un GPVH < 10mmHg
- Mediana GPVH: 7,5 mmHg (4-9,5)
- Tiempo EHD-evento: 4,7 meses (1,1-13,2)

Sanyal *et al*; Hepatology. 2019 Dec;70(6):1913-1927

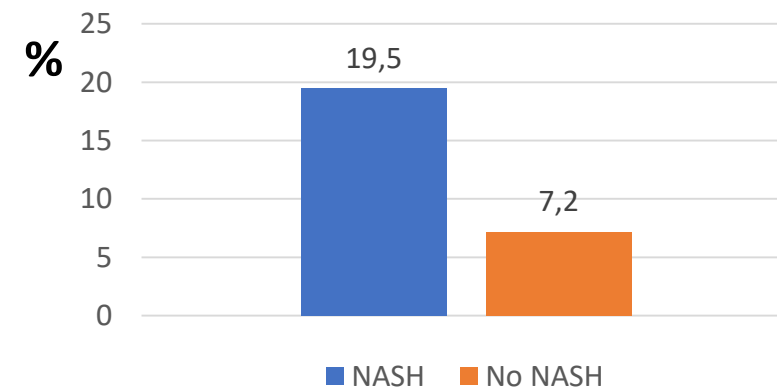
Sourianarayanane *et al*, 2017

Estudio retrospectivo de pacientes con ascitis n=138

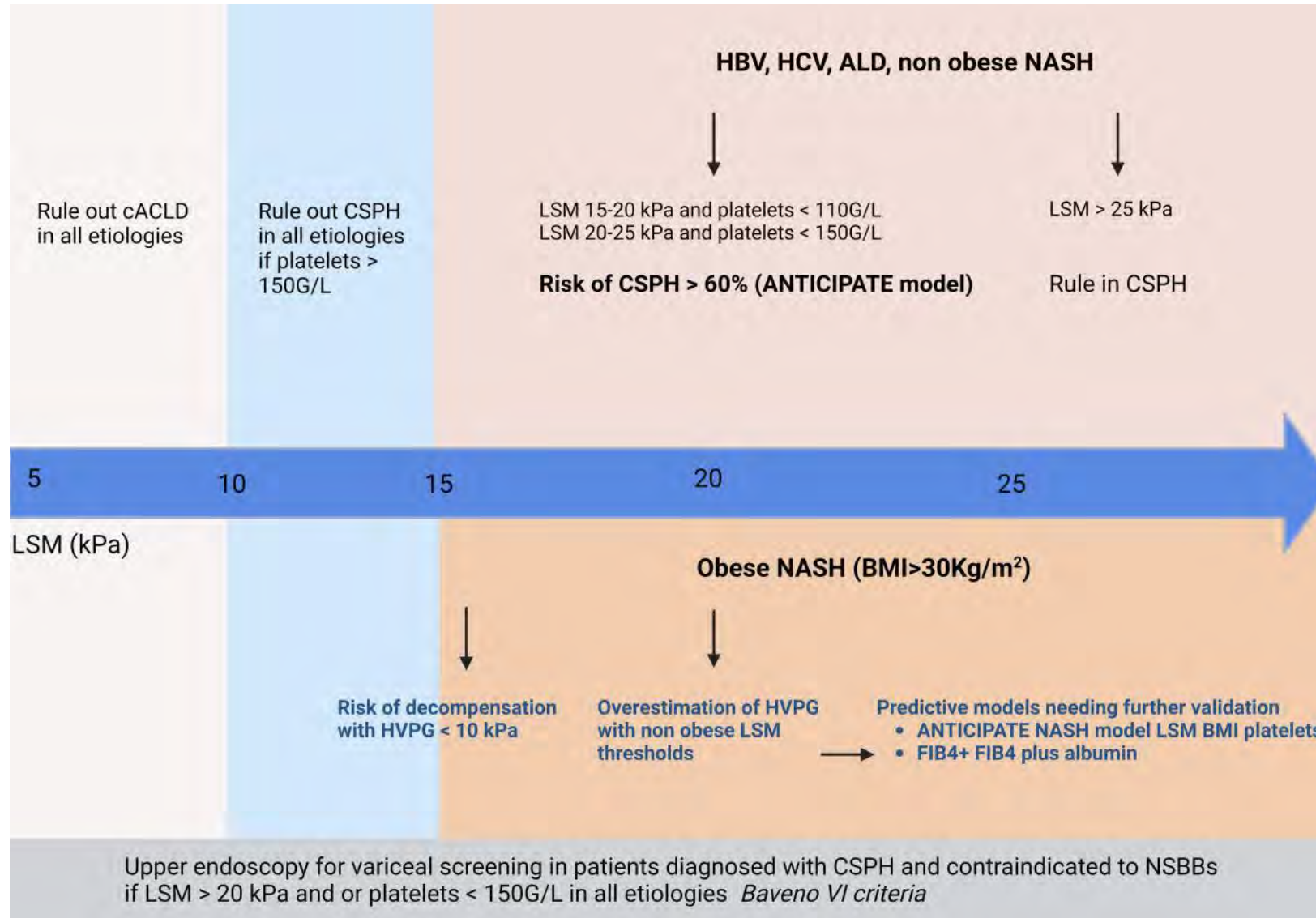
	NASH (n=41)	Alcohol (n=53)	VHC (n=24)	Otros (n=20)	p
GPVH (mmHg)	15 (5)	18,2 (6)	17,2 (6)	18 (8)	0,09

NASH vs no NASH

15,0 vs. 17,9 mmHg p=0,009



Desarrollo de ascitis en pacientes con GPVH < 10 mmHg



Estas, y otras, peculiaridades hacen que los objetivos terapéuticos en la cirrosis relacionada con NAFLD sean diferentes a los del NAFLD no cirrótico

Tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Diferentes objetivos terapéuticos



FDA
EMA



Accel.

- Resolution of NASH w/o worsening of fibrosis *or/and*
- 1-stage improv. of fibrosis w/o worsening of NASH

Full

- **Histological progression to F4**
- Clinical events:
 - Liver-related (unlikely in F2-3): Hepatic decompensation, Change in MELD, LT
 - CV (safety)
 - All-cause mortality

- No Accel. Approval considered for cF4

Time to progression to clinical events (composite)

- Clinical decompensation: Variceal hemorrhage, Ascites and its complications, Hepatic encephalopathy
- Worsening MELD score ≥ 15
- Liver Transplantation
- All-cause mortality



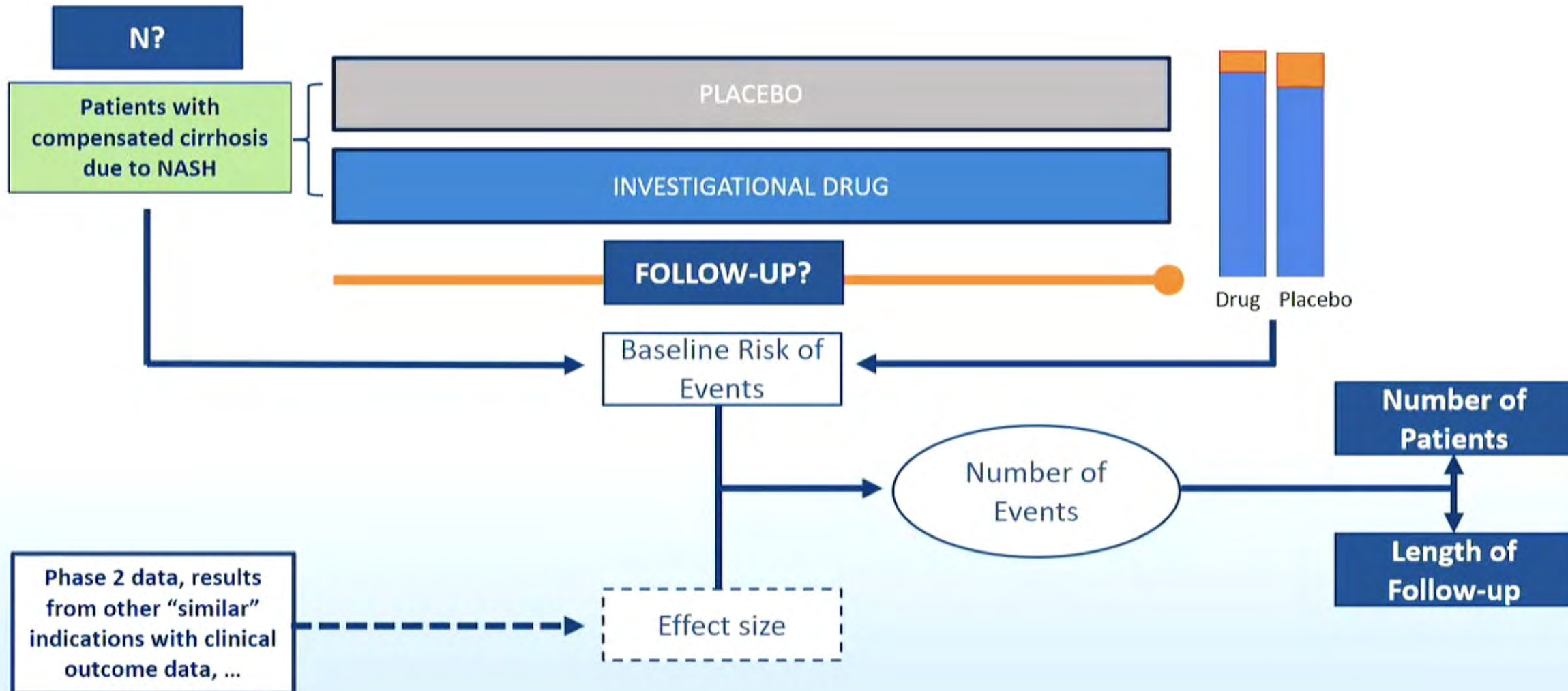
Trial driven by histology endpoints



Trial driven by clinical endpoints

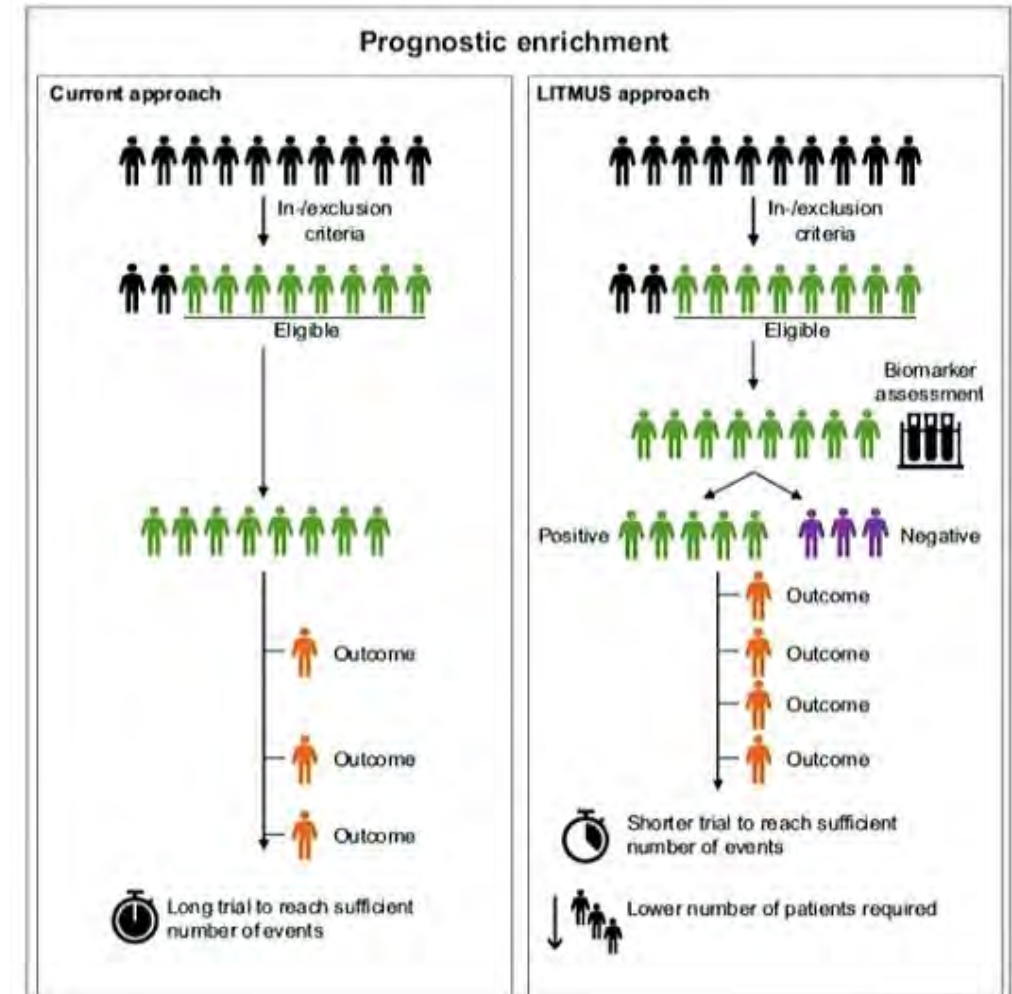
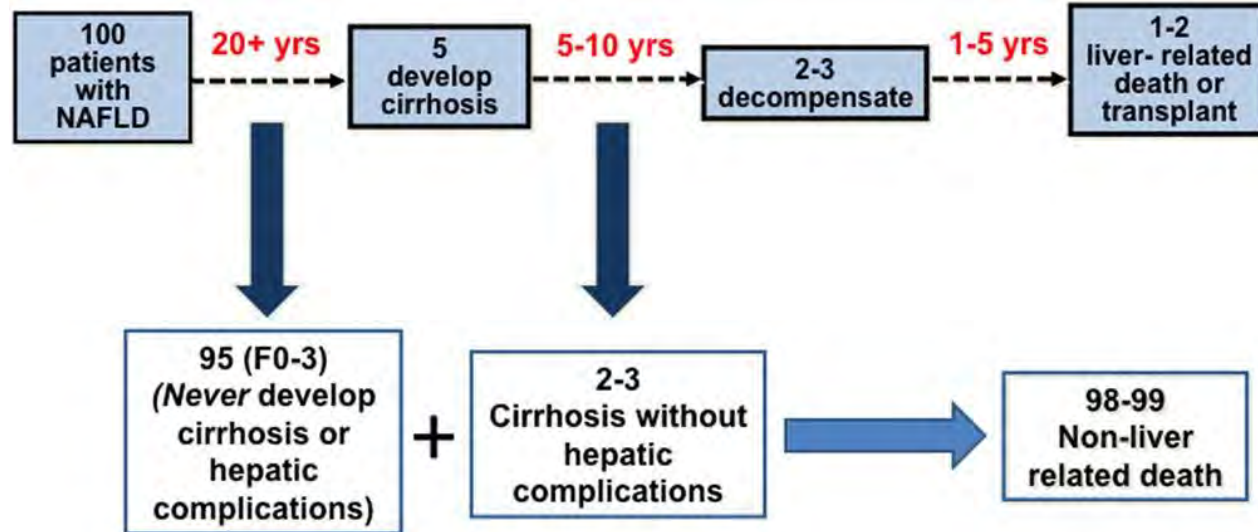
Tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Diferentes objetivos terapéuticos



Tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Dificultad para alcanzar una “n” suficiente pacientes analizables



Peculiaridades del tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Tratamiento específico de la cirrosis relacionada con NAFLD

NO existe

Estudios observacionales

- Metformina
- Vitamina E

EC finalizados

- Selonsertib
- Simtuzumab
- Emricasan

EC en marcha

- HSP47 inhibitors
- GLP-1 RA +/- ACC inhibitors
- Fc-FGF21 fusión proteins
- Galectin-3 inhibitors
- Farnesoid-X-receptor agonists
- Cirugía o endoscopia bariátrica
- Dieta cetogénica

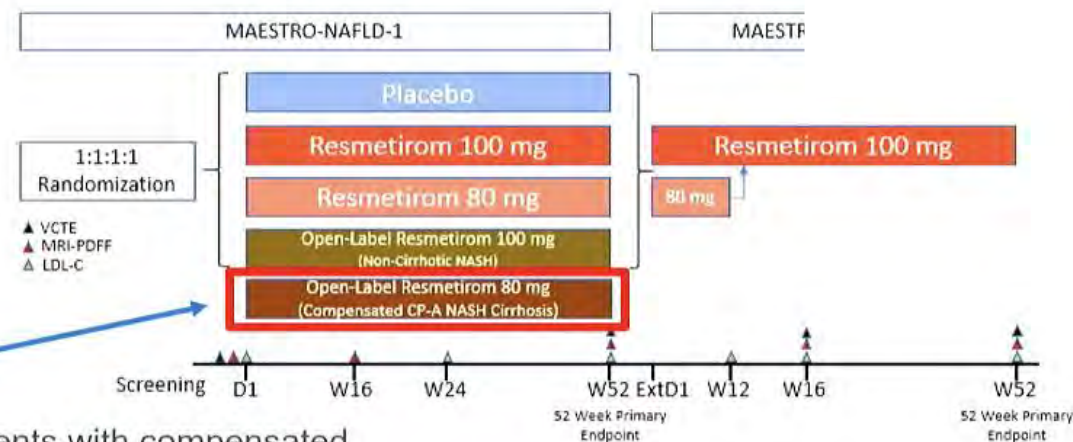
Hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico ha demostrado un beneficio clínico en pacientes con cirrosis por EHmet en un ensayo clínico

Tratamiento específico de la cirrosis relacionada con NAFLD

NO existe

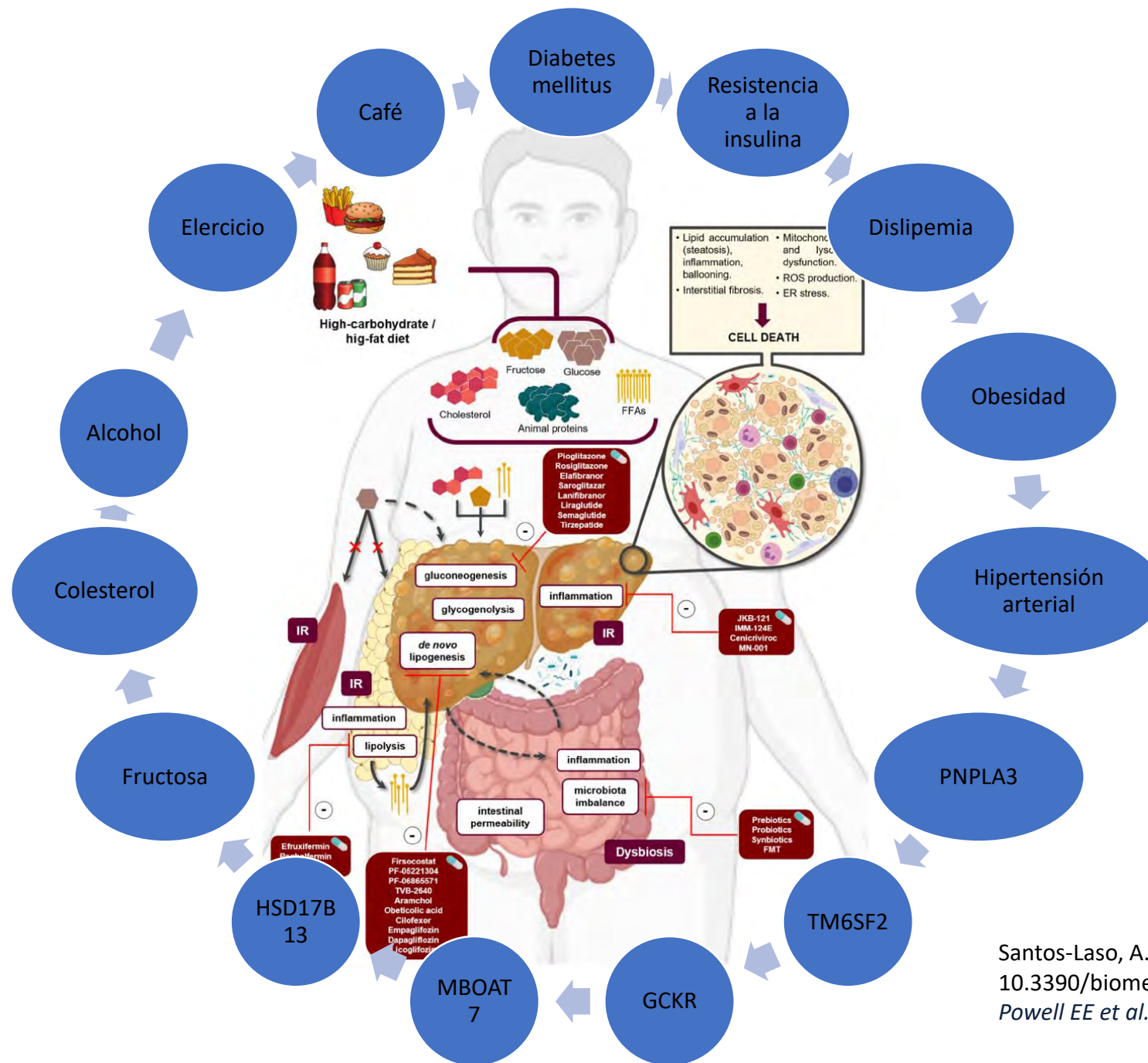
MAESTRO-NAFLD-1¹

- Phase 3, randomized double-blind placebo-controlled study, resmetirom 80mg and 100mg vs placebo
 - 1,200 Patients with Presumed NASH
- To evaluate the safety & tolerability of 80 or 100 mg resmetirom vs placebo as measured by incidence of AEs



- Included an **Open label arm** with 180 patients with compensated NASH cirrhosis
 - Data presented at AASLD 2022²
 - In CP-A NASH cirrhotic patients, resmetirom 80-100 mg daily for 52 weeks
 - Was well tolerated
 - Reduced MRI-PDFF, LSM by VCTE, MRE, LDL and other atherogenic lipids
 - Improved liver chemistry tests (ALT, AST, GGT)

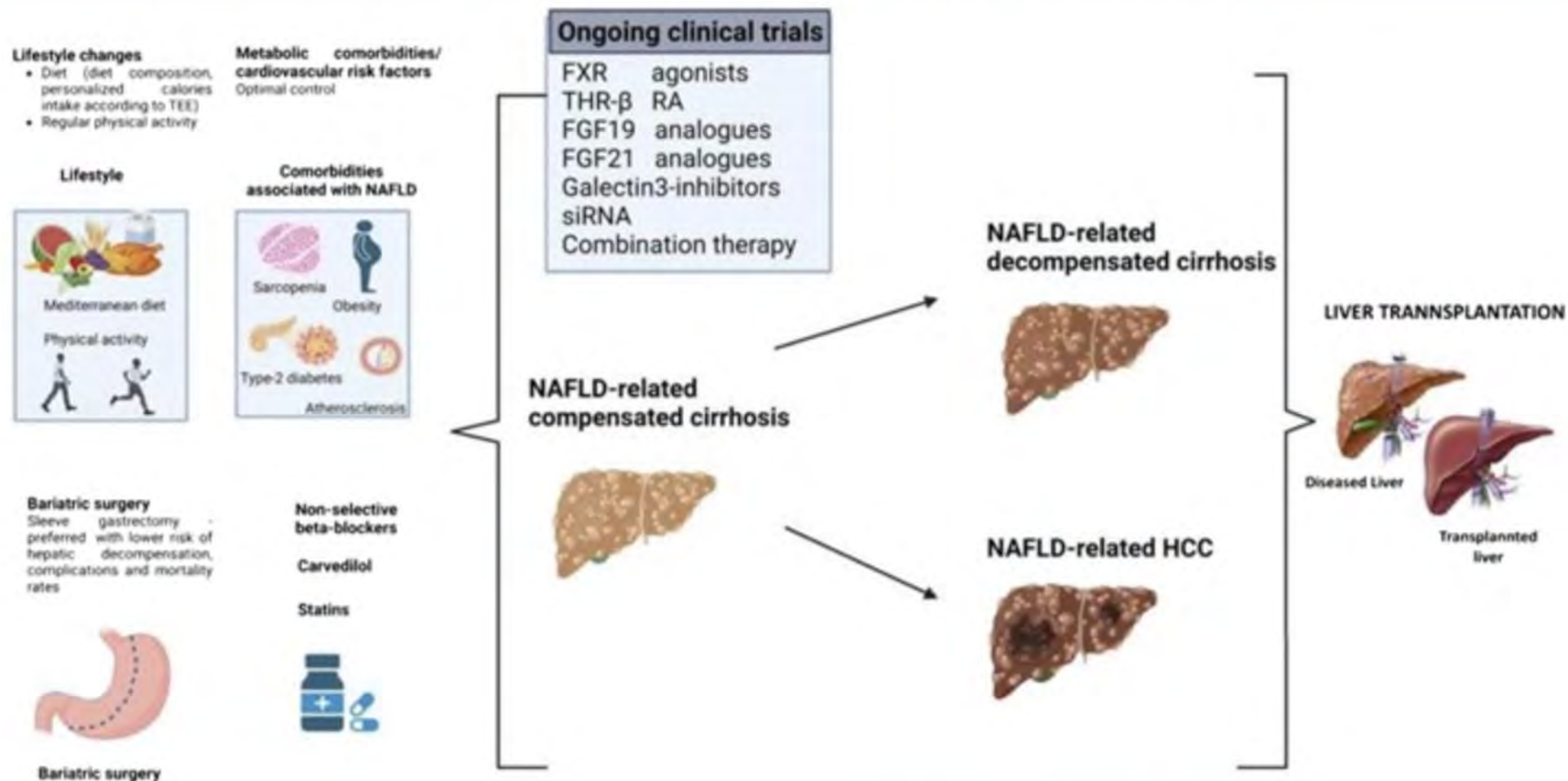
1. ClinicalTrials.gov (NCT04197479). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04197479>. Accessed 22Mar2023; 2. Harrison S, et al. *J Hepatol.* 2022;77(S1):S87.



Santos-Laso, A.; *Biomedicines* 2022, 10, 46. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010046>
 Powell EE et al. *Lancet* 2021

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Una vision general



Kwo PY, Patel T. Clinical trials reimaged. Hepatology. 2023 May 5. doi: 10.1097/HEP.0000000000000436. Epub ahead of print.

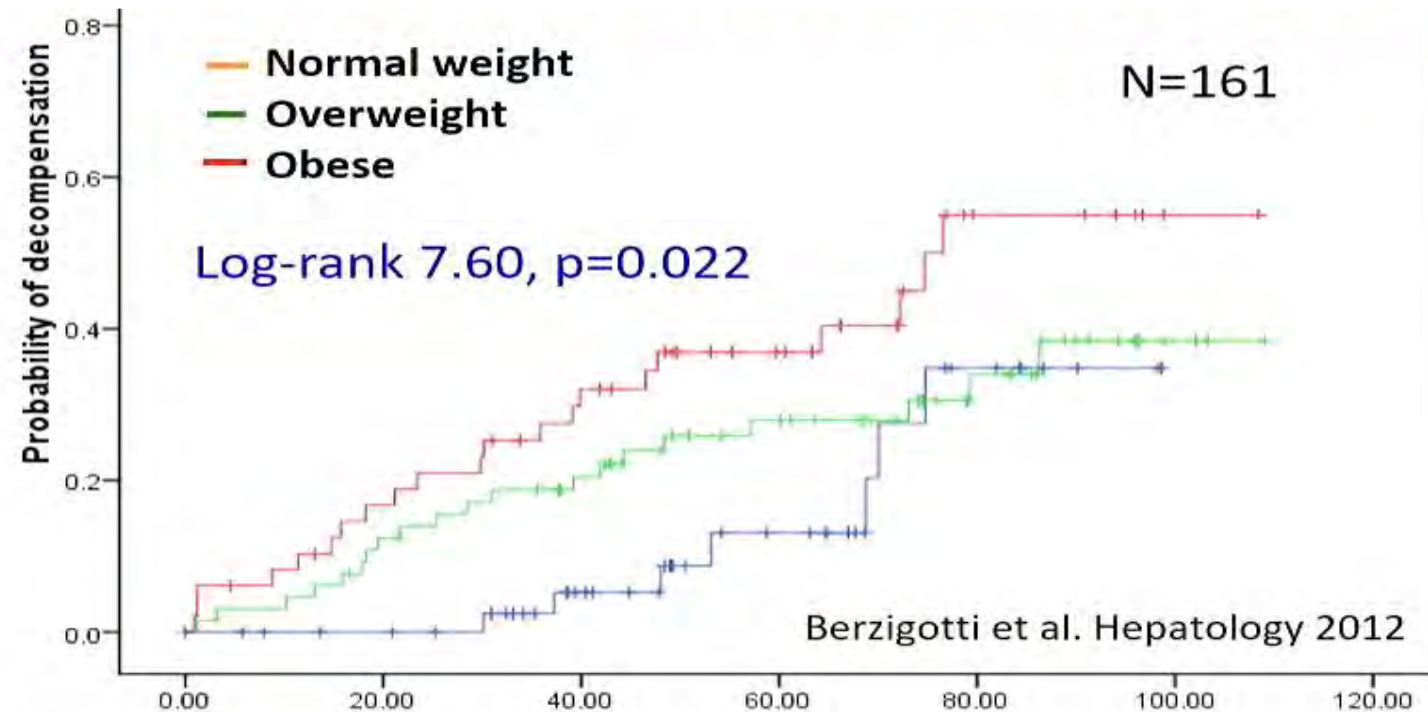
HEPATOLOGY

Peculiaridades del tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Medidas generales

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

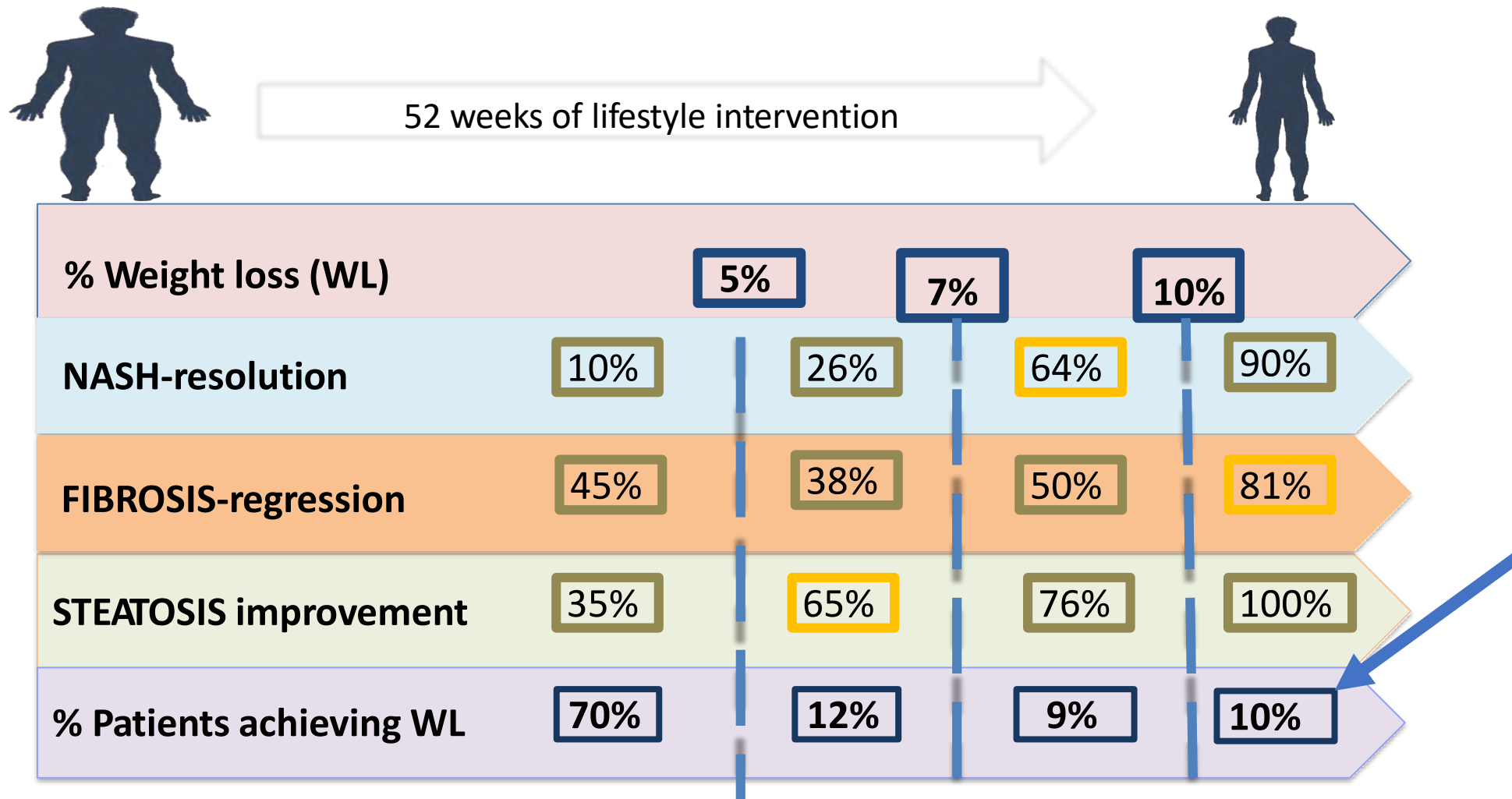
Obesidad, sobrepeso y cirrosis



Patients at risk	Months of follow-up									
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Normal weight	47	45	40	35	27	18	10	6	2	0
Overweight	65	62	54	50	41	35	28	17	8	1
Obese	49	43	37	32	26	20	14	6	4	1

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Obesidad, sobrepeso y cirrosis

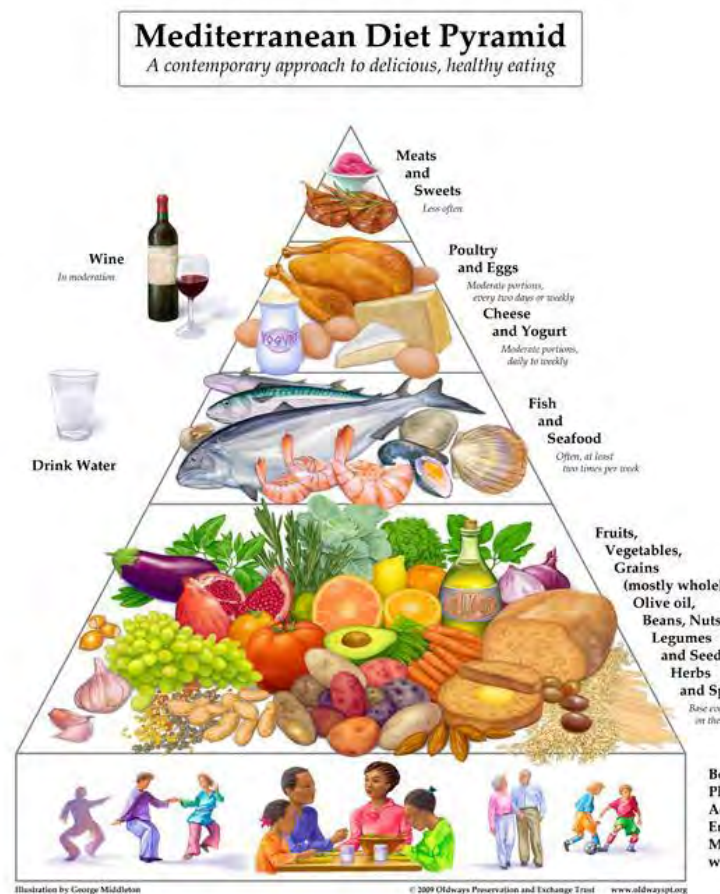


Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Dieta mediterranea

High in

- Olive oil ≥ 4 tbsp/day
- nuts handful/day
- Fish ≥ 3 /wk
- Legumes ≥ 3 /wk
- Fruits & Vegetables
- Fat - 40% /kcal, mostly MUFA and $\omega 3$ PUFA



Low in

- Soda drinks
- Sweets
- Red and processed meats
- Carbohydrate- 40% /kcal

Salas-Salvadó J., Ann Intern Med 2014
Ryan MC., Journal of Hepatology 2013

Nordmann AJ., The American Journal of Medicine 2011
Estruch R., N Engl J Med 2013

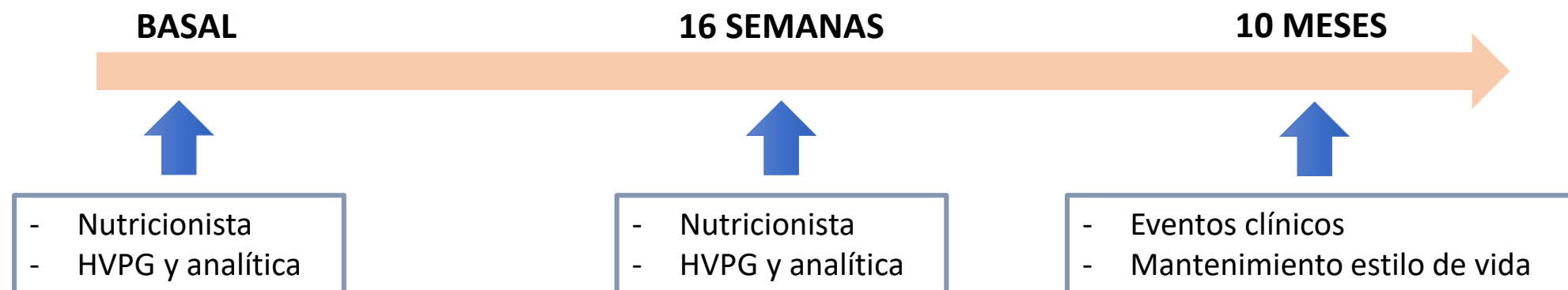
ACTIVIDAD FÍSICA Y DIETA EN CIRROSIS

- Criterios inclusión: cirrosis e HTP (HVPG>6mmHg), Child A-B (menor de 8 puntos) e IMC >26Kg/m²
- 50 pacientes: Child A 92%, HVPG ≥10 mmHg 72% y 24% NASH

Dieta hipocalórica (-500/1000 día, entre -1200-1400 kCal/día), 25% proteínas

Ejercicio físico moderado: supervisado 60 min/semana + consejos para evitar una vida sedentaria (actividad diaria)

Consulta con nutricionista cada 2 semanas

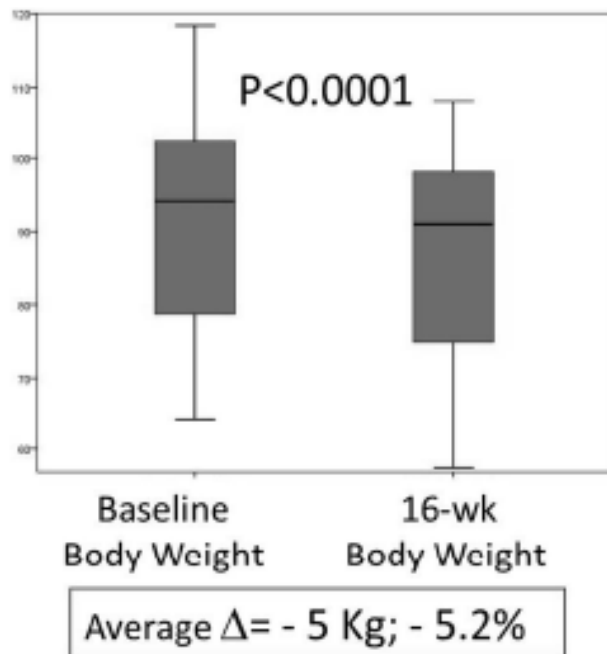


Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Dieta y ejercicio físico

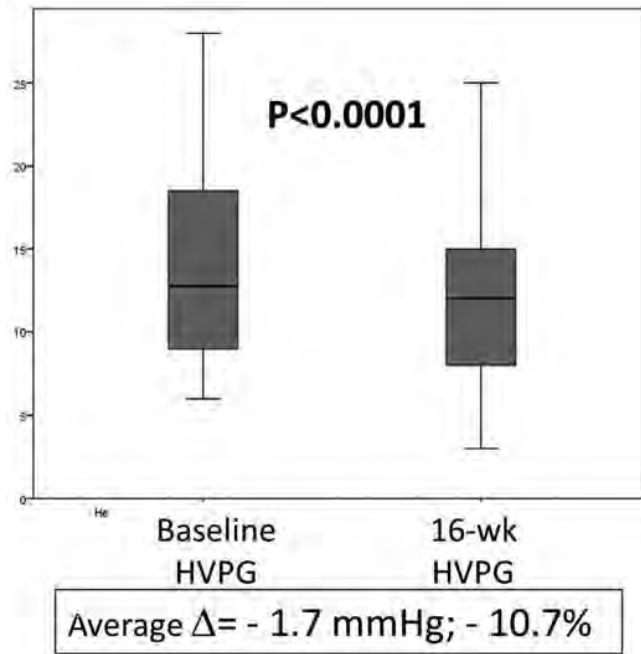
ACTIVIDAD FÍSICA Y DIETA EN CIRROSIS

Pérdida de peso



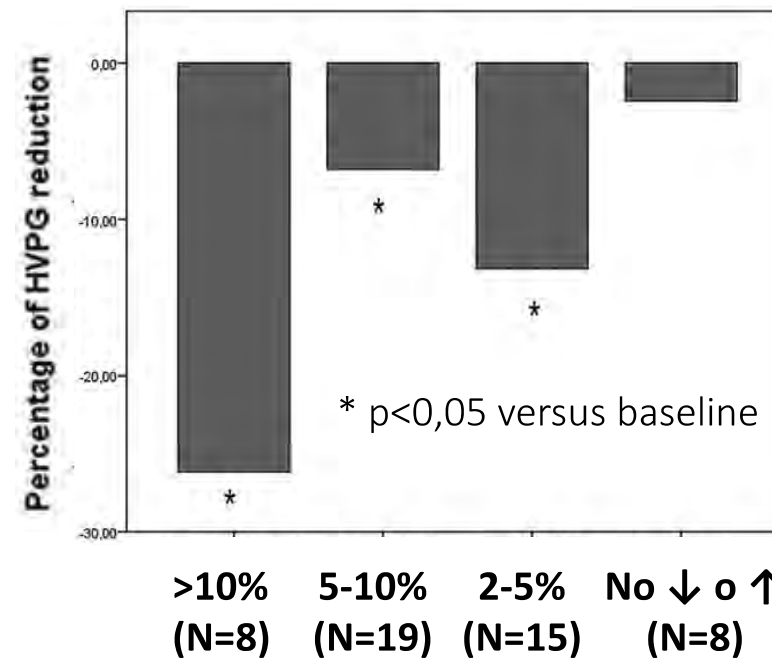
>10%: 16% / 5-10%: 36%

Cambios en el GPVH



>20%: 24% / 10-20%: 18%

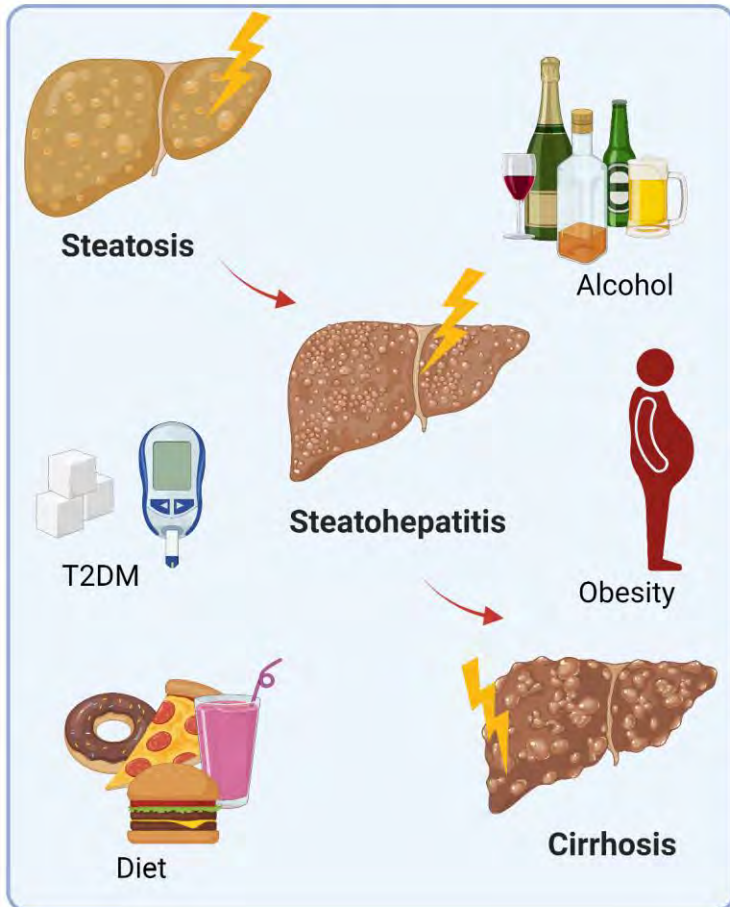
Cambios en el GPVH en función de la pérdida de peso



Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Evitar el consume de alcohol

Fatty Liver Disease



Dual diagnosis: MAFLD/NAFLD +/- ALD

Questionnaire
AUDIT-C

Sample collection
MCV
GGT
CDT
ANI

uEtG

hEtG
FAEE

SCR for alcohol consumption

+ metabolic characterization

Results & Conclusions

Moderate to excessive alcohol consumption in



28.6% of NAFLD patients
25.0% of MAFLD patients

Optimal diagnostic means



hEtG: AUC 0.927
+ uEtG: AUC 0.754
+ AUDIT-C: AUC 0.733

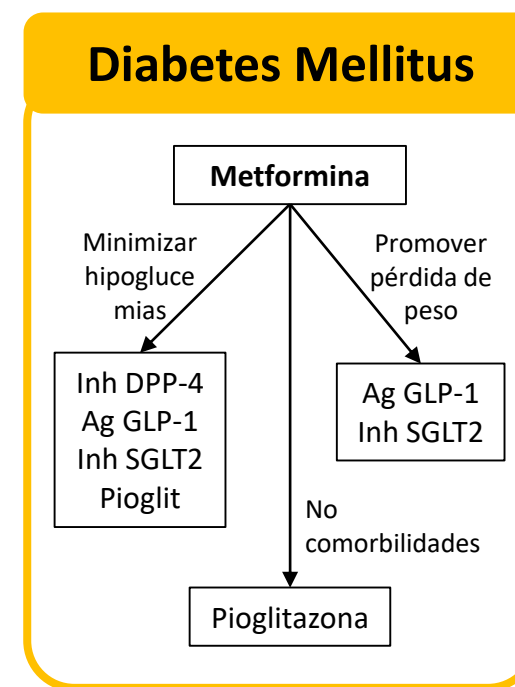
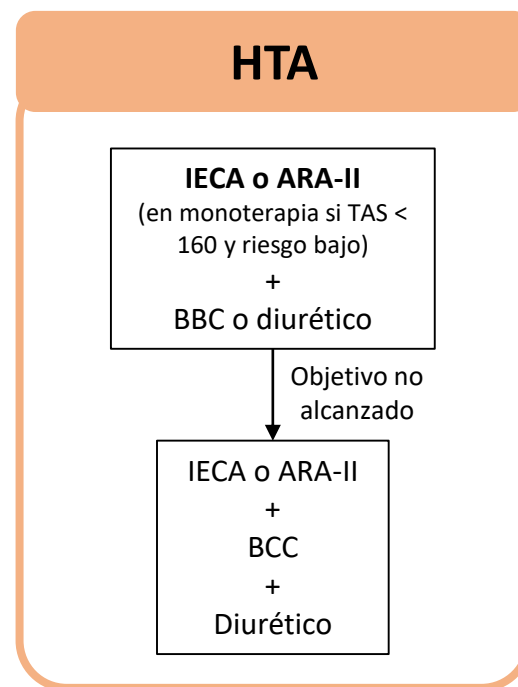
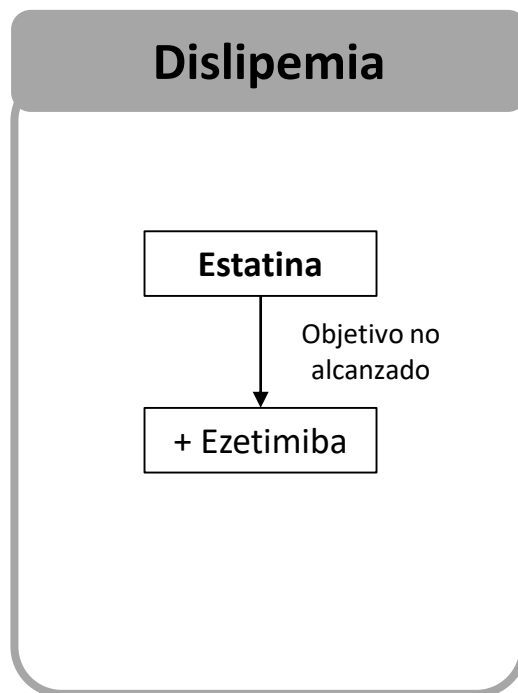
Staufer et al

Peculiaridades del tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD
Tratamiento óptimo de las comorbilidades



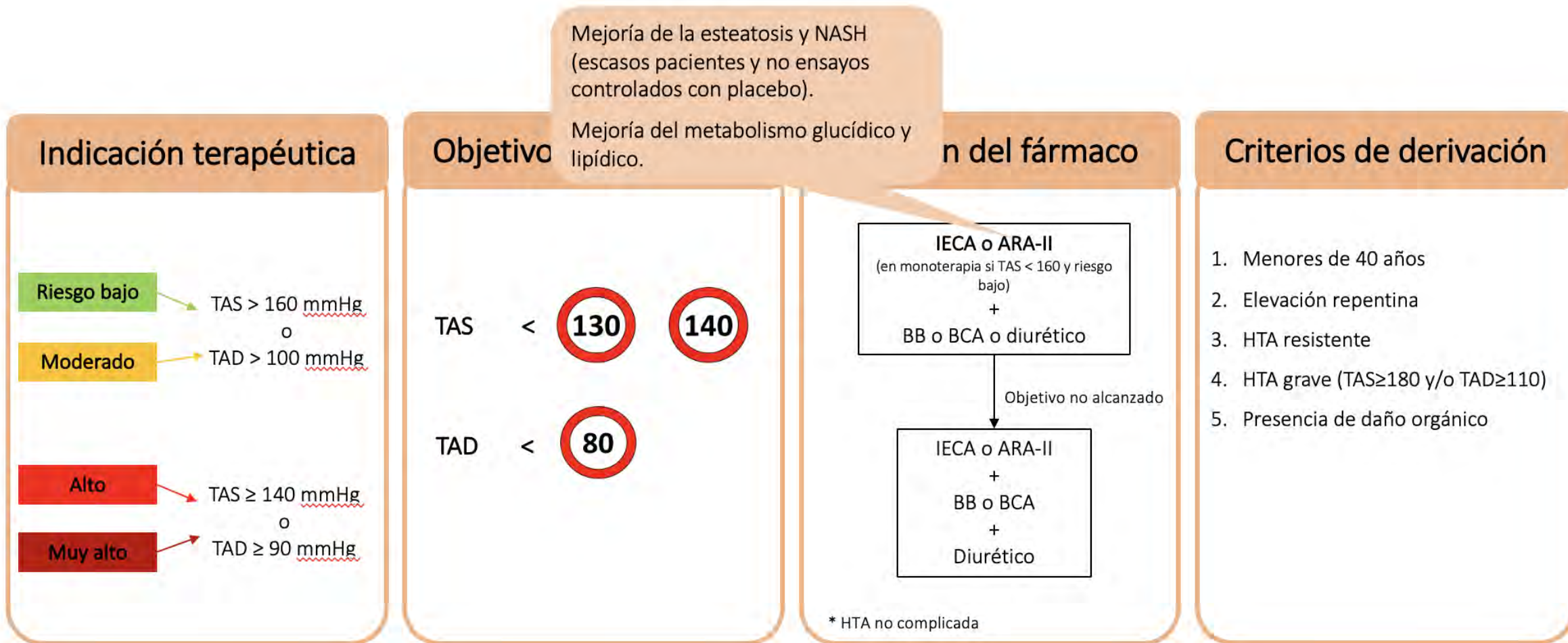
Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Tratamiento dislipemia, HTA, diabetes mellitus



Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

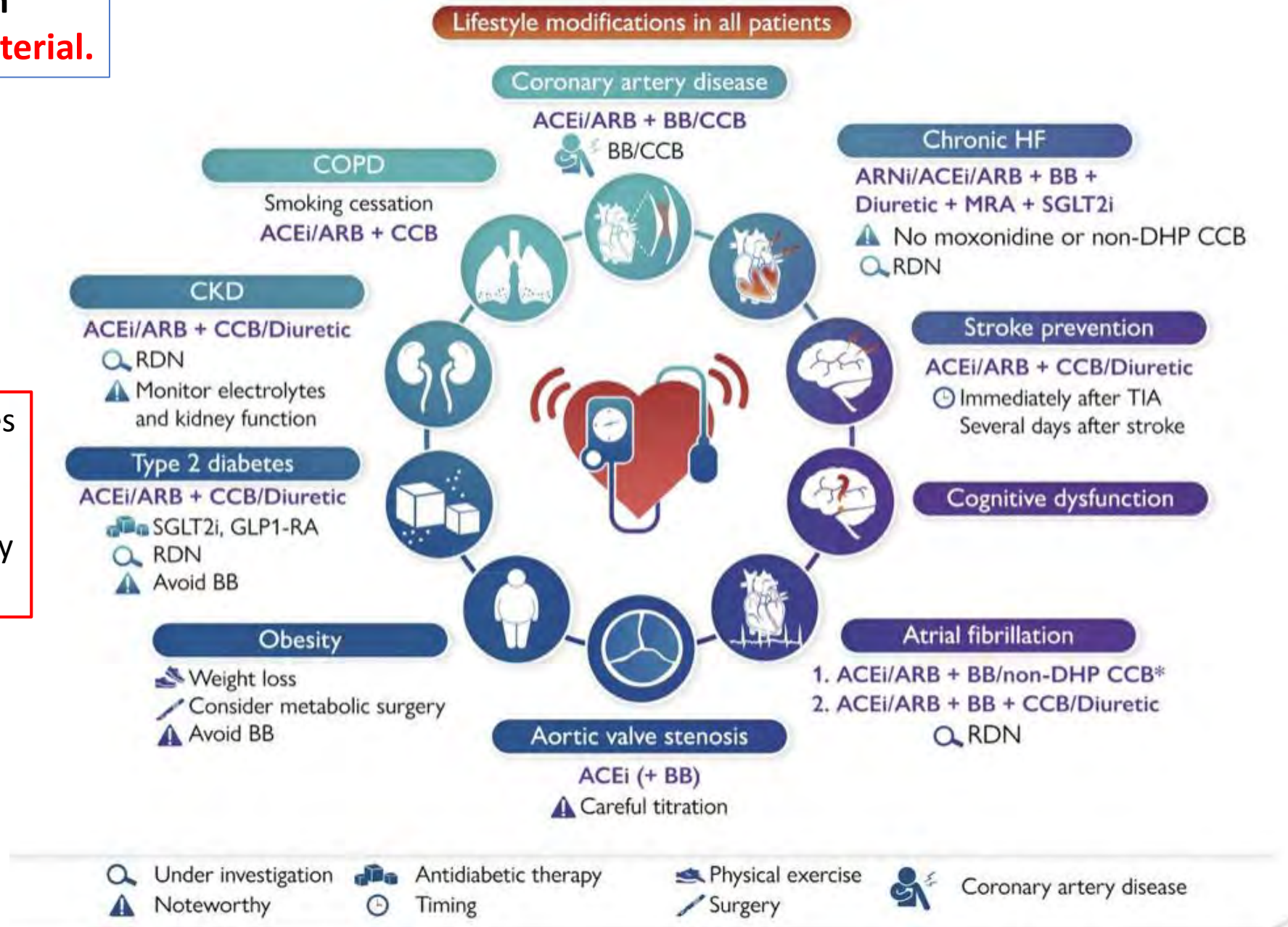
Tratamiento HTA



BB = Beta bloqueante
BCA = Bloqueante de los canales de calcio

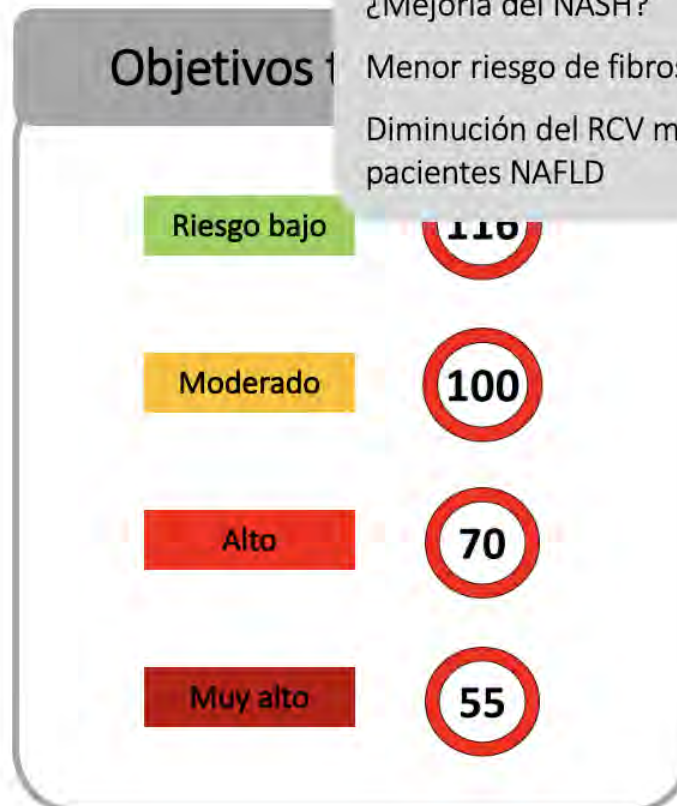
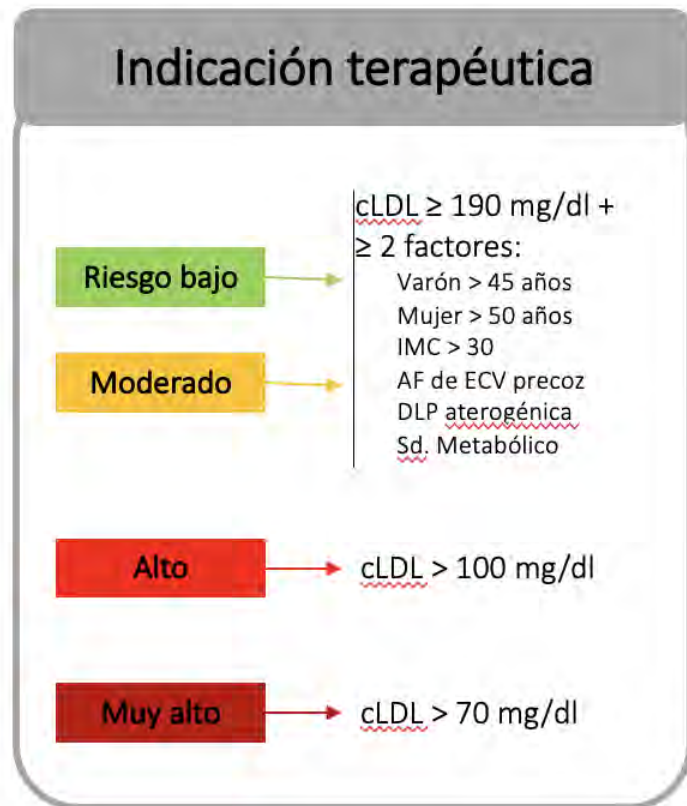
Potencial aproximación terapéutica. Hipertensión arterial.

-EVITAR uso de beta-bloqueantes como anti-HTA en pacientes con pre-diabetes, DM y obesidad (< sensibilidad a la insulina, > peso y > dislipidemia).



Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

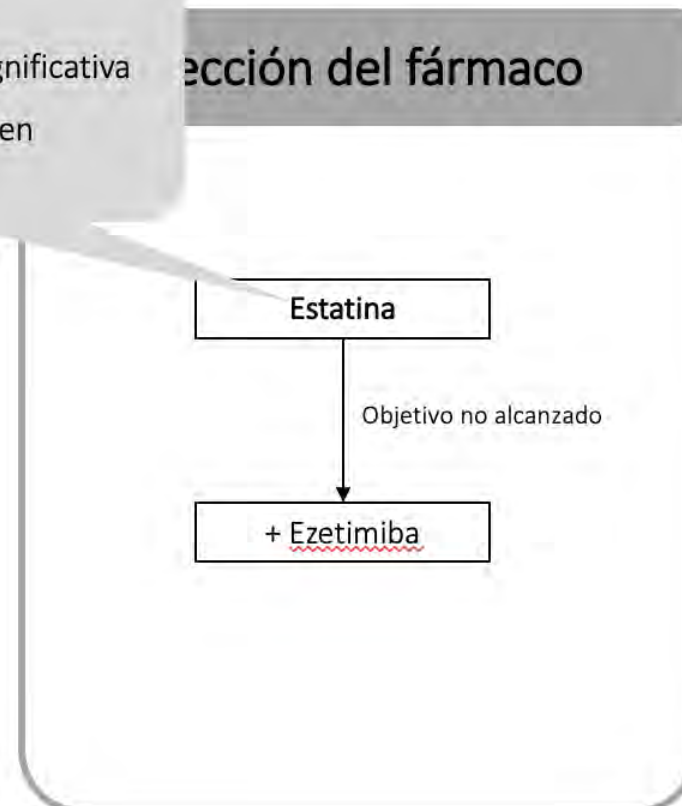
Tratamiento dislipemia



¿Mejoría del NASH?

Menor riesgo de fibrosis significativa

Diminución del RCV mayor en pacientes NAFLD

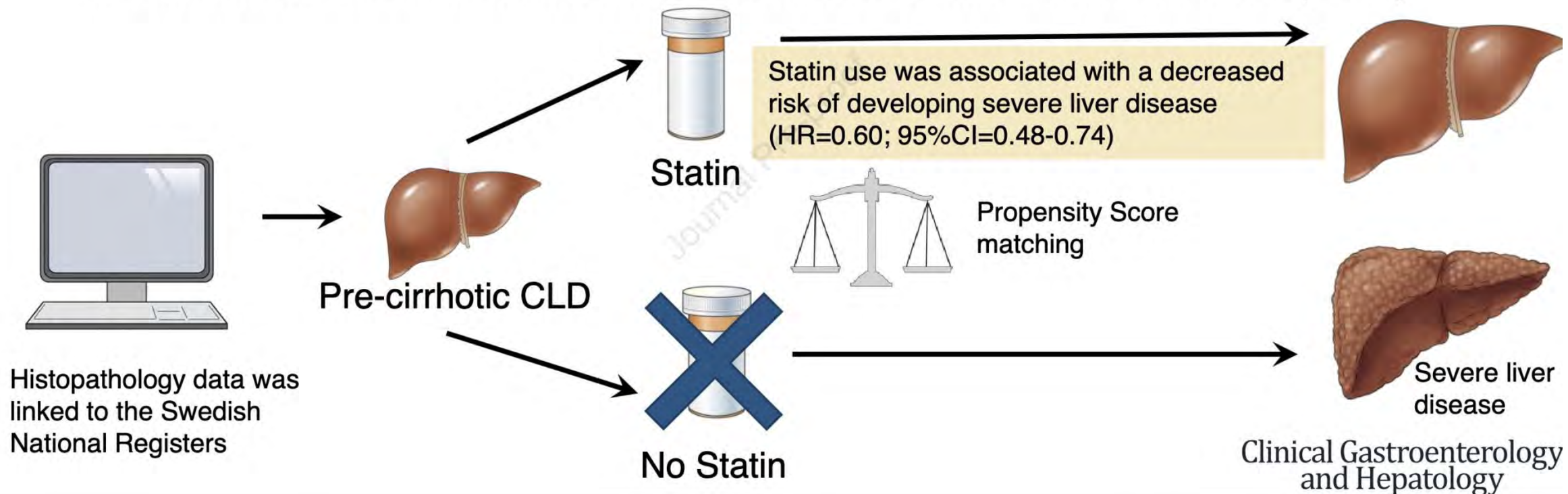


► Hipertrigliceridemia: Misma actitud que para cLDL. Si persiste TGC > 200 mg/dl, añadir fenofibrato o ác. grasos omega-3

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Tratamiento dislipemia. Otras ventajas de las estatinas

Statin use is associated with with a decreased risk of severe liver disease in individuals with non-cirrhotic chronic liver disease (CLD)



Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Tratamiento DMII

Indicación terapéutica

Diabetes Mellitus tipo 2

- Gluc \geq 126 mg/dl, o
- Gluc 2h tras SOG de 75 g \geq 200 mg/dl, o
- HbA1c \geq 6,5%

Prediabetes

- Gluc 110-125 mg/dl, y
- HbA1c \geq 6,1%, y
- IMC $>$ 35

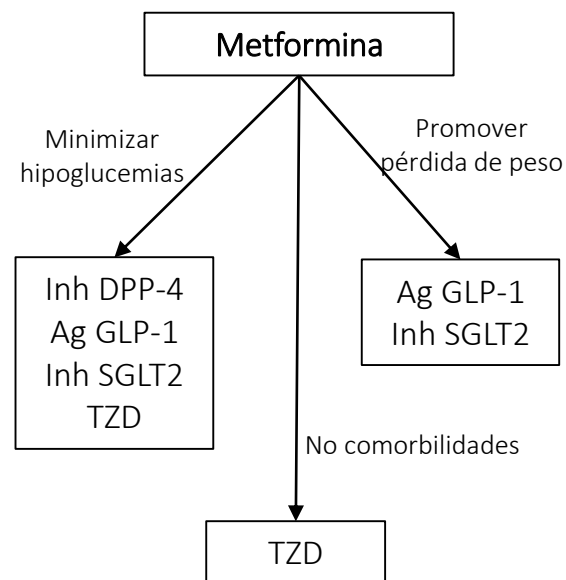
Objetivos terapéuticos

HbA1c \leq 7 %

HbA1c 7 - 8 %

- Mayor riesgo de hipoglucemia
- Edad avanzada o corta expectativa de vida
- Larga evolución de la DM2
- Comorbilidades importantes y/o antecedentes de ECV
- Poca capacidad de autocuidado y/o limitado apoyo familiar.

Elección del fármaco



Criterios de derivación

1. Fracaso 1ª línea + ECV o ERC
2. Fracaso 2ª línea
3. Hiperglucemia sintomática
4. Presencia de daño orgánico

Agonistas GLP-1: Dulaglutida (Trulicity), semaglutida (Ozempic), liraglutida (Victoza)

Inhibidores DPP-4: Sitagliptina, linagliptina (Trajenta), saxagliptina

Inhibidores SGLT2: Dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina

Tiazolidinedionas: Pioglitazona, rosiglitazona

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Tratamiento DMII

Indicación terapéutica

Diabetes Mellitus tipo 2

- Gluc \geq 126 mg/dl, o
- Gluc 2h tras SOG de 75 g \geq 200 mg/dl, o
- HbA1c \geq 6,5%

Prediabetes

- Gluc 110-125 mg/dl, y
- HbA1c \geq 6,1%, y
- IMC $>$ 35

Objetivos terapéuticos

HbA1c \leq 7 %

HbA1c 7 - 8 %

- Mayor riesgo de hipoglucemia
- Edad avanzada o corta expectativa de vida
- Larga evolución de la DM2
- Comorbilidades importantes v/o antecedentes de complicaciones
- Poca capacidad de cumplimiento o limitado apoyo

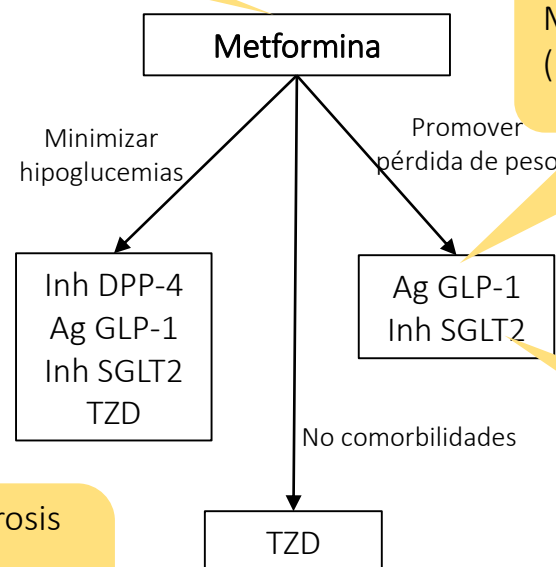
Mejoría del NASH y fibrosis avanzada

Aumento de peso y riesgo de fracturas

No mejoría del NASH

Disminución del riesgo de cánceres, entre ellos el HCC

Selección del fármaco



Criterios de derivación

Mejoría del NASH (liraglutida y semaglutida)

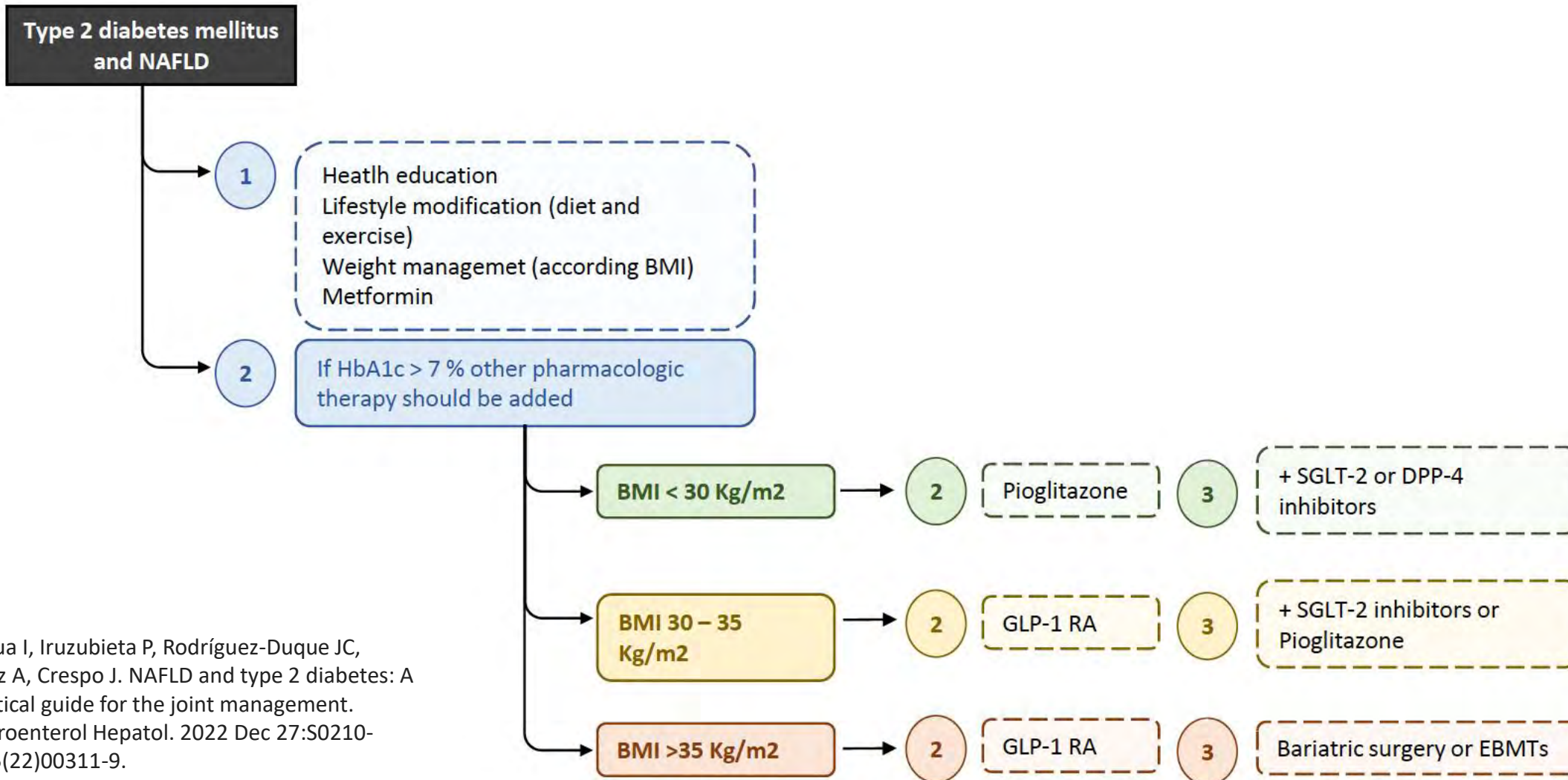
1. Hiperglucemia sintomática
2. Hiperglucemia sintomática
3. Hiperglucemia sintomática
4. Presencia de daño orgánico

Reducción de la grasa y fibrosis (empaglifozina)

Agonistas GLP-1: Dulaglutida (Trulicity), semaglutida (Ozempic), liraglutida (Victoza)
Inhibidores DPP-4: Sitagliptina, linagliptina (Trajenta), saxagliptina
Inhibidores SGLT2: Empaglifozina, canagliflozina, empagliflozina
Tiazolidinedionas: Pioglitazona, rosiglitazona

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Tratamiento DMII



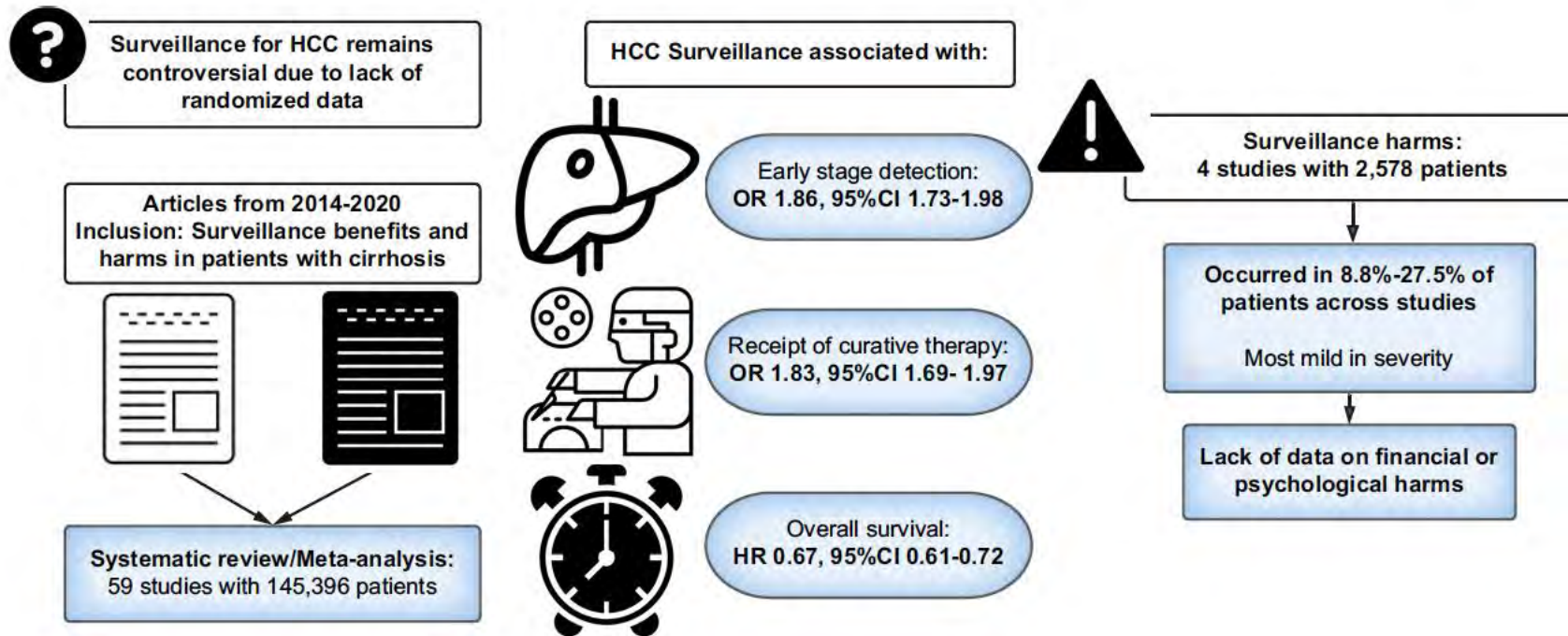
Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec 27:S0210-5705(22)00311-9.

Cusi K, et al. Endocrine Practice 2022

Peculiaridades del tratamiento de la cirrosis relacionada con NAFLD

Otros aspectos

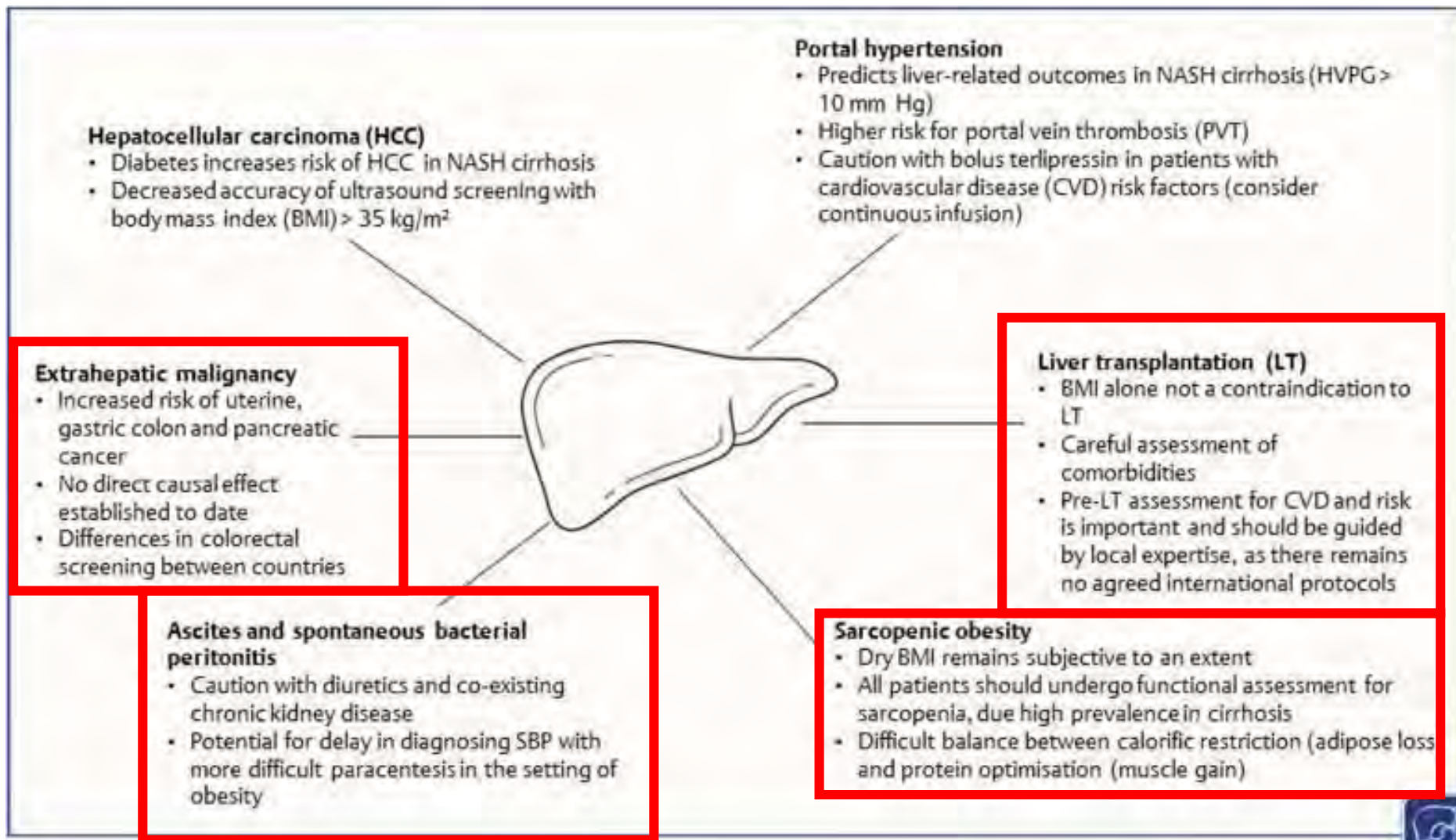
HCC surveillance is associated with improved early detection, curative treatment receipt and overall survival in patients with cirrhosis



- Esta revisión sistemática de estudios de cohortes contemporáneos, demostró que la detección de CHC se asocia con una mejor detección temprana, posibilidad de tratamiento curativo y supervivencia en pacientes con cirrosis
- Pocos datos acerca de los efectos secundarios.
- Este trabajo sugiere que la detección de HCC es de gran valor en pacientes con cirrosis, aunque aún se necesitan estudios de riesgo/beneficio.

Optimización del tratamiento de las comorbilidades.

Una vision general





Gracias